

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
FLAVIN-ANALOGEN
PYRIMIDO-[4,5-b]-DIHYDROCHINOLIN-DERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Michaelis

aus Lützen

Berlin 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550802_0082

SYNTHESE UND EIGENSCHAFTEN VON
FLAVIN-ANALOGEN
PYRIMIDO-[4,5-b]-DIHYDROCHINOLIN-DERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

im

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Peter Michaelis

aus Lützen

Berlin 1973

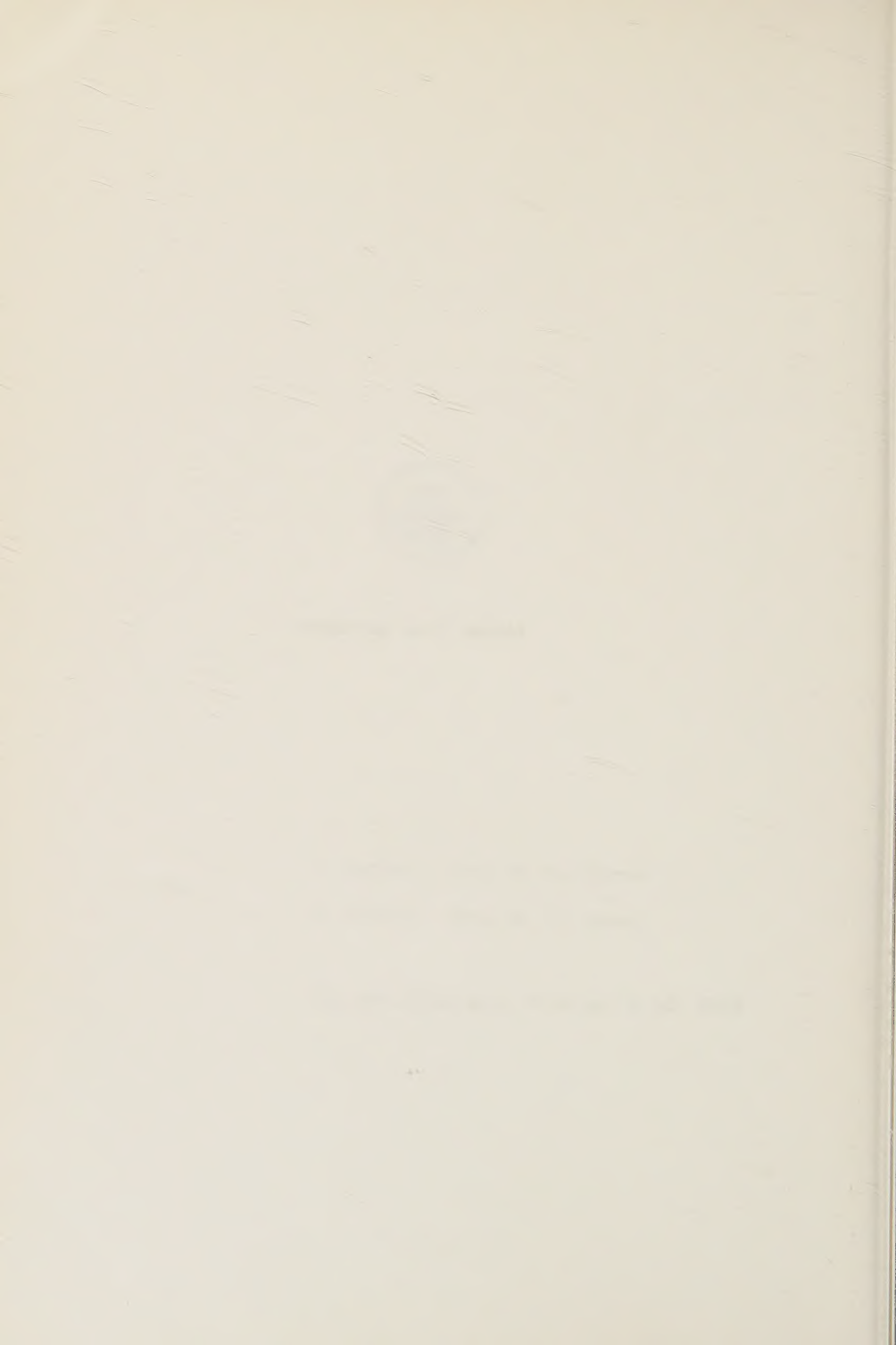


1. Referent: Prof. Dr. H. Fenner

2. Referent: Prof. Dr. H. Möhrle

Tag der mündlichen Prüfung: **4.10.1973**

Meiner Frau gewidmet



Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Fenner durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. H. Fenner danke ich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle und großzügige Hilfe sehr herzlich.

Gleichzeitig gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. H. Möhrle, dem geschäftsführenden Direktor des Instituts für Pharmazie.

Theoretischer Teil

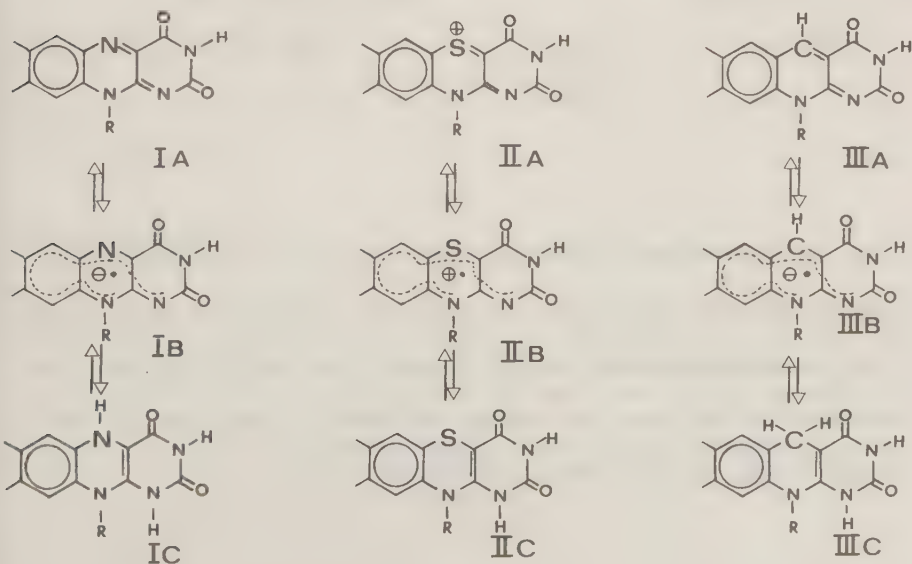
Einleitung.....	7
I. Synthesen von Pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolinen.....	11
1. Synthese aus 2-Nitrobenzaldehyd.....	13
2. Synthese aus 2-Nitrobenzylchlorid.....	18
II. Spektroskopische Untersuchungen zur Struktur der Pyrimidodi- hydrochinolin-Derivate.....	24
1. NMR-Untersuchungen.....	24
2. IR-Untersuchungen.....	25
3. Vergleichende UV-spektroskopische Untersuchungen.....	27
III. Redoxreaktionen der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate.....	29
1. Oxidation der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate.....	29
A. UV-spektroskopische Untersuchungen.....	33
B. Strukturbeweis für das 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin durch unabhängige Syn- these.....	35
2. Reduktion der Pyrimidochinolin-Derivate.....	36
IV. Alkylierungsreaktionen von Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten.....	37
1. Alkylierung des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolins.....	38
1. A. UV-spektroskopische Untersuchungen zur Struktur der Al- kylierungsprodukte des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4- tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolins.....	43

IV. 1. B. Strukturbeweis für die C(4a)-Alkylverbindungen durch un-	
abhängige Synthese.....	46
2. Alkylierung des 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-	
dihydrochinolins.....	48
V. Darstellung von N(10)-substituierten Pyrimidodihydrochinolin-	
Derivaten.....	58
1. Darstellung von 10-Methyl-Derivaten.....	58
2. Darstellung von N(10)-substituierten Pyrimidodihydrochinolin-	
Derivaten aus N-substituierten Isatinen.....	73
VI. Darstellung von 1,3-Dimethyl-pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-	
carbonsäuremethylestern.....	91
1. Methylierung des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-	
pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylesters.....	96
VII. Zusammenfassung.....	101
<u>Praktischer Teil</u>	
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils.....	104

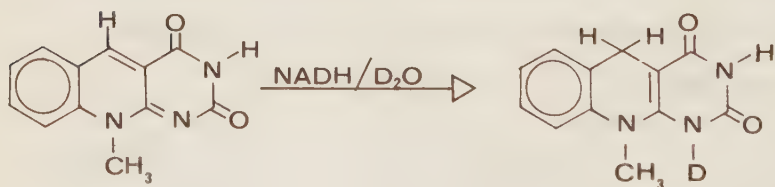
THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG:

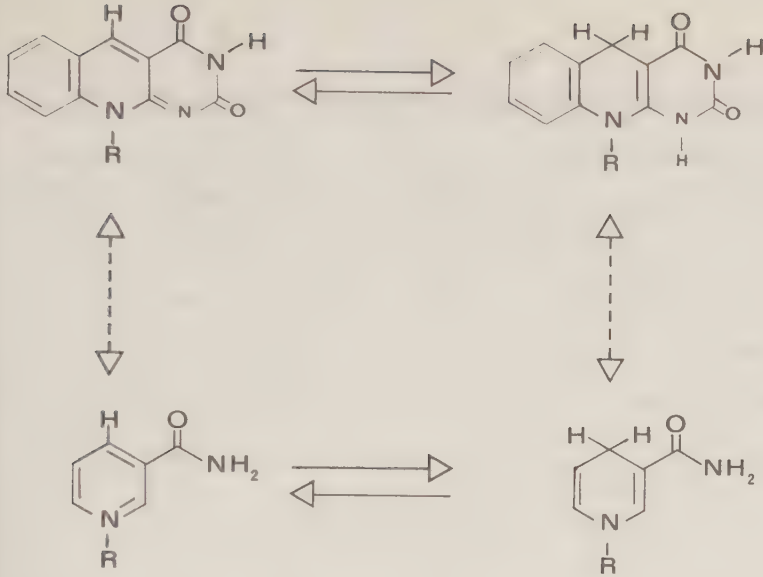
Untersuchungen über die Abwandlung von Teilstrukturen in Coenzymen wurden bei einer Reihe von Pteridin- und Flavin-Derivaten bekannt. Vor allem beim Riboflavin konnten durch Variation des Isalloxazin-Ringsystems Flavin-Analoge mit interessanten biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften erhalten werden¹⁻⁸⁾. Als Flavin-Antagonisten sind diese Verbindungen wegen ihrer tumorhemmenden Eigenschaften von Bedeutung, die mit der Änderung im Redox-Potential des Flavin-Systems im Zusammenhang stehen. Alle bisher dargestellten Flavin-analogen Tricyclen sind hinsichtlich ihrer Redox-Stufe als Analoge des Flavochinons anzusehen - Systeme mit einer variierten Dihydroflavin-Struktur sind dagegen noch nicht genauer untersucht worden. Über die Synthese und Eigenschaften Schwefel-analoger Dihydroflavine vom Typ **II** wurde berichtet⁹⁻¹¹⁾. Zu ebenso interessanten Verbindungen sollte die Einführung einer CH_2 -Gruppe in 5-Stellung des Dihydroflavins führen(**III C**):



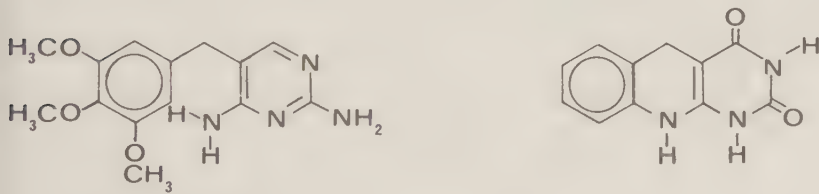
Untersuchungen über die Eigenschaften der Flavin-Analogen im Hinblick auf den Mechanismus der Flavin-abhängigen Redox-Reaktionen sind von großer Aktualität, wie kürzlich in einer Reihe von Mitteilungen anlässlich eines Flavin-Symposiums¹²⁻²⁴⁾ dargelegt wurde. In diesem Zusammenhang nehmen "stabile" Dihydroflavin-analoge Verbindungen eine besondere Stellung ein. Nach Abschluß der experimentellen Arbeiten an den 5-Methylen-analogen Dihydroflavinen und nachdem in einer kurzen Mitteilung darüber berichtet wurde²⁵⁾, teilten BRUCE u. BRÜSTLEIN mit, daß eine Reduktion des Deazaflavins mit $\text{NADH}/\text{D}_2\text{O}$ zum Dihydroflavin-Analogen führt²⁶⁾:



Diese Redox-Reaktionen sollten zur Klärung der Frage beitragen, ob bei einer isosterischen Substitution im Pyrazin-Teil des Flavins seine wesentlichen Moleküleigenschaften erhalten bleiben, oder ob im Falle des Austausches des N-5 durch ein C-Atom ein Redox-System entsteht, das eher mit dem des NAD^+/NADH vergleichbar ist²⁷⁾:



Neben diesen molekularbiologischen Aspekten sollten Pyrimido-dihydro-
chinoline auch als Analoge von Dihydrofolatreduktase-Inhibitoren vom Typ
des Trimethoprim interessant sein :



TRIMETHOPRIM

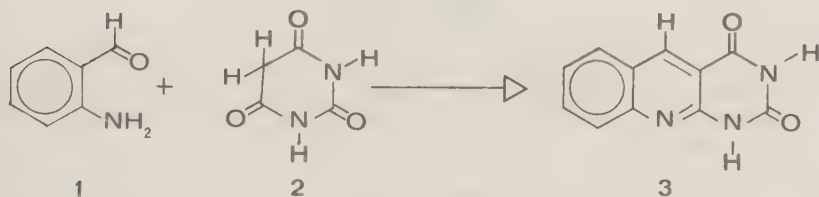
Die Substanzen unterschiedlichster Struktur, von denen eine Hemmung
der Dihydrofolatreduktase bekannt geworden ist, lassen sich in keinen
strukturellen Zusammenhang bringen und der genaue Mechanismus
dieser Hemmung ist noch nicht bekannt.

Die Substanzen vom Typ der Methylen-analogen Dihydroflavine sollten dazu einen Beitrag leisten können. Vor allem zur Bearbeitung der Hypothese, daß die Deazaflavine für das Redox-System NAD^+/NADH Bedeutung haben.

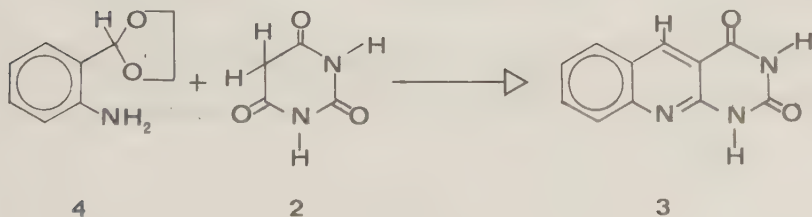
1. Synthesen von Pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolinen

Während Pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-Derivate noch nicht beschrieben wurden, sind Pyrimido-[4,5-b]-chinolin-Derivate vom Typ **3** schon lange ²⁸⁻³⁷⁾ bekannt. Bereits 1901 stellte CONRAD u. REINBACH durch Kondensation von Anthranilaldehyd (**1**) mit Barbitursäure (**2**) den ersten Vertreter dieses Ringsystems dar. ²⁸⁾ O'BRIEN, WEINSTOCK u. CHENG beschrieben 1970 ³⁷⁾ eine Abwandlung dieses Syntheseweges:

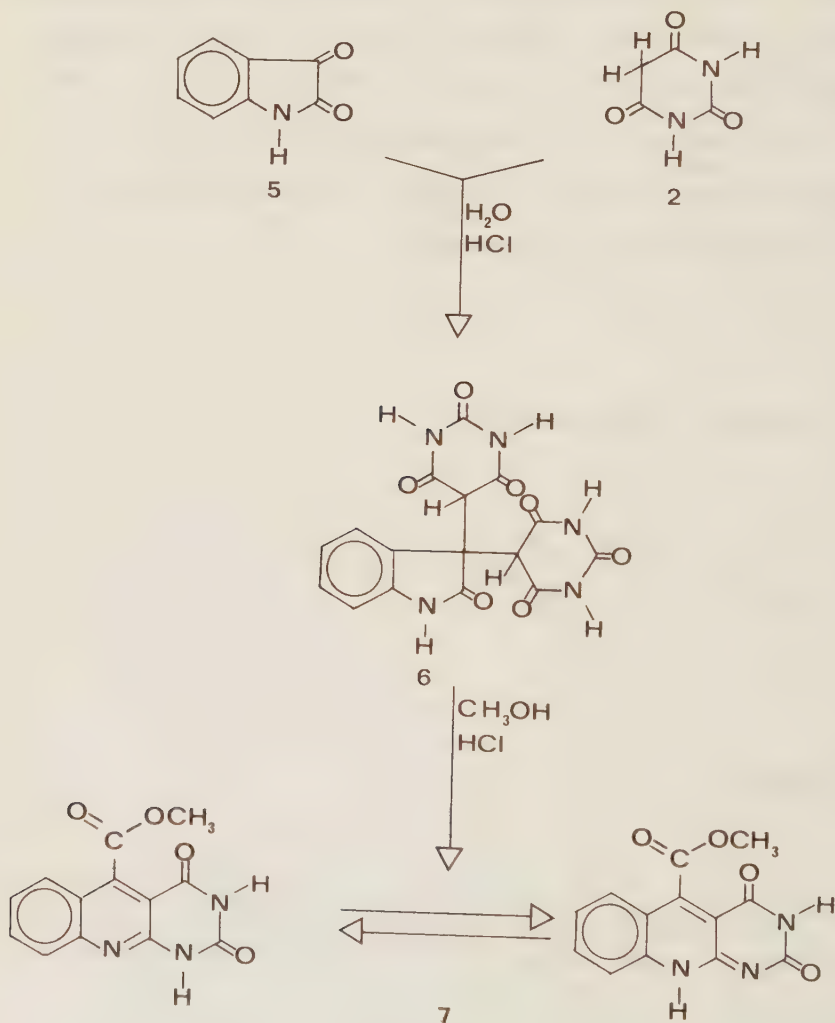
CONRAD u. REINBACH 1901



O'BRIEN u.a.

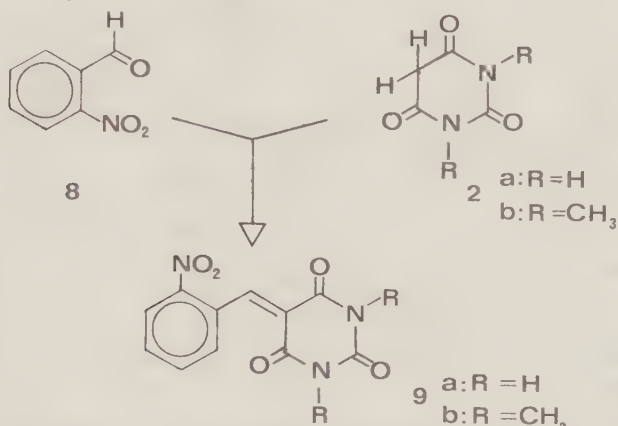


Die Darstellung 5-substituierter Pyrimidochinolin-Derivate (7) durch Umlagerung von Bisbarbiturylisatin (6) beschrieben 1948 KING, KING u. THOMPSON³³⁾:



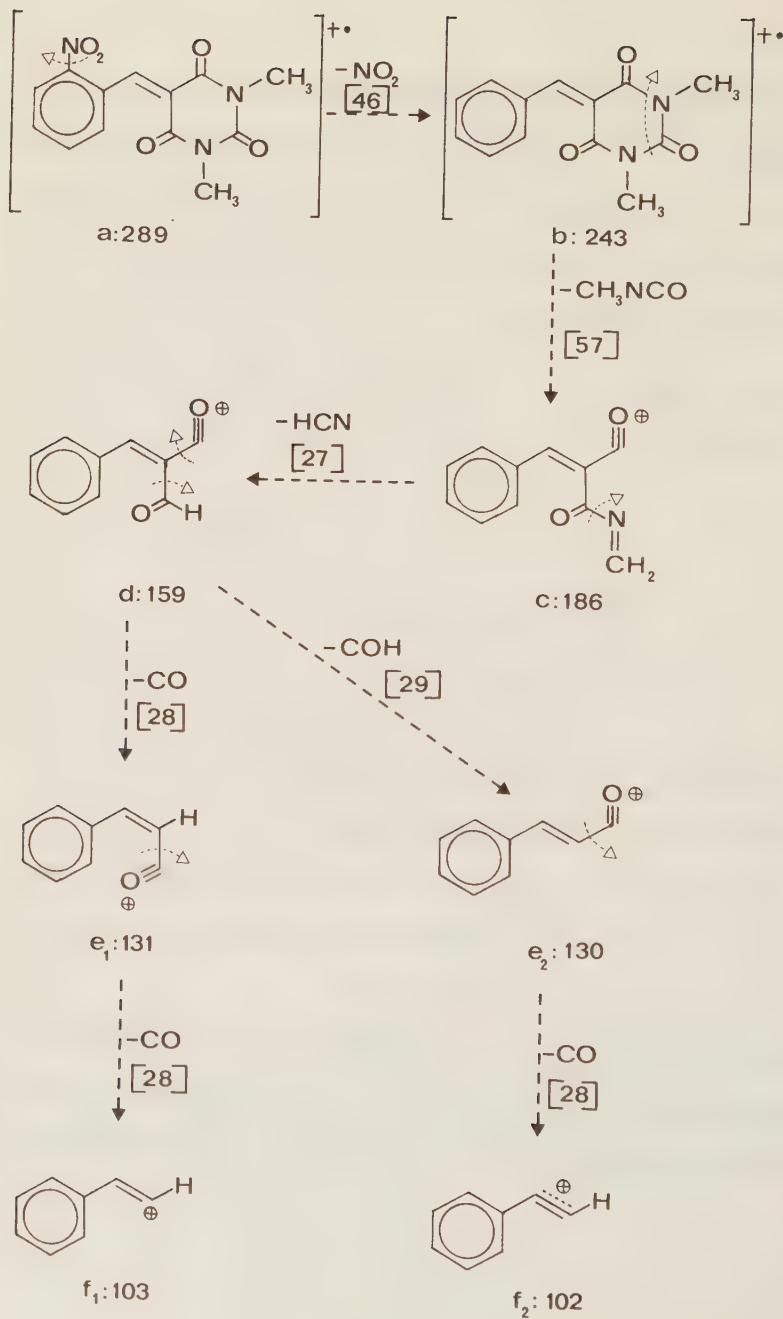
1.1. Synthese aus 2-Nitrobenzaldehyd

Anthranilaldehyd (1) erweist sich wegen seiner Instabilität als eine wenig geeignete Ausgangsverbindung zur Darstellung von Pyrimidochinolin-Derivaten, so daß ein allgemein anwendbarer Syntheseweg vom 2-Nitrobenzaldehyd (8) ausgehen sollte :



Barbitursäure(2a) bzw. 1,3-Dimethylbarbitursäure(2b) lassen sich mit 2-Nitrobenzaldehyd (8) in saurer Lösung zu 2-Nitrobenzylidenbarbitursäuren(9a u. 9b) kondensieren. Diese 2-Nitrobenzylidenbarbitursäure-Derivate wurden aufgrund ihrer Elementaranalysen, Massenspektren und anderer spektraler Daten charakterisiert.

Im Massenspektrum fällt die leichte Abspaltbarkeit der Nitro-Gruppe auf³⁸⁾ : als erstes Bruchstück wird eine Masse von $M-46$ (NO_2) registriert, im übrigen beobachtet man eine für Ketopyrimidine typische Fragmentierung³⁹⁻⁴³⁾ :



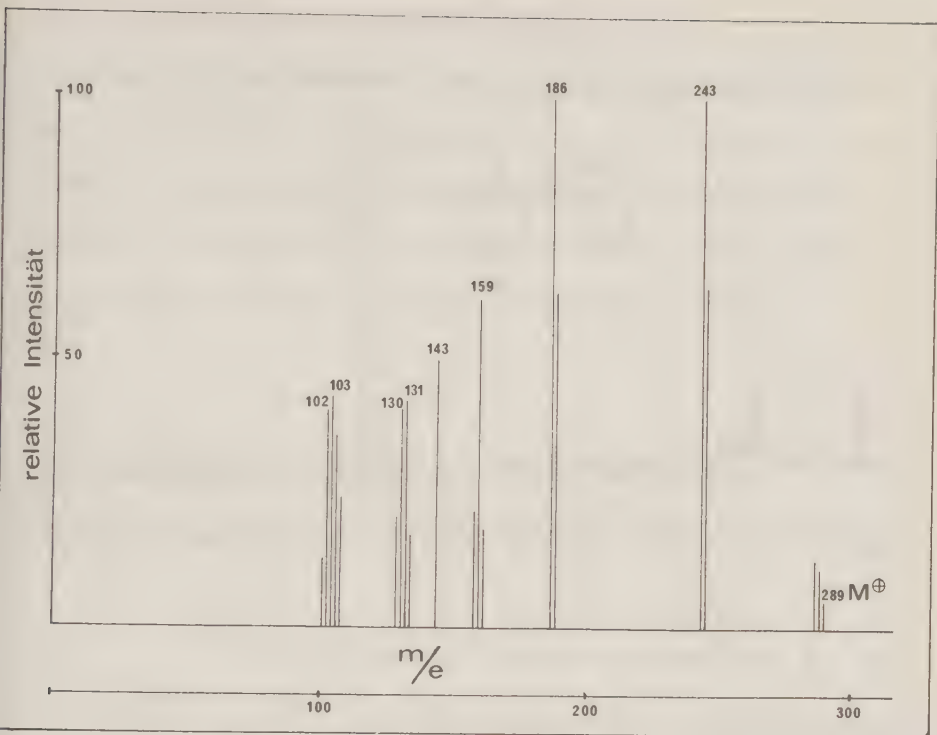


Abb.: 1 Massenspektrum von **9b**

Im NMR-Spektrum von **9b**, gemessen in $CDCl_3$, fällt das Singulett der Benzyliden-CH-Struktur bei $\delta = 8,9$ ppm und ein 1-Protonen-Multipllett, das vom Aromaten separierte Nachbarproton der Nitro-Gruppe, bei $\delta = 8,15 - 8,4$ ppm auf. Das 3-Protonen-Multipllett der übrigen aromatischen Protonen findet sich bei $\delta = 7,2 - 7,8$ ppm, während für die beiden $N-CH_3$ -Gruppen je ein 3-Protonen-Singulett bei $\delta = 3,4$ bzw. $\delta = 3,2$ ppm erscheint :



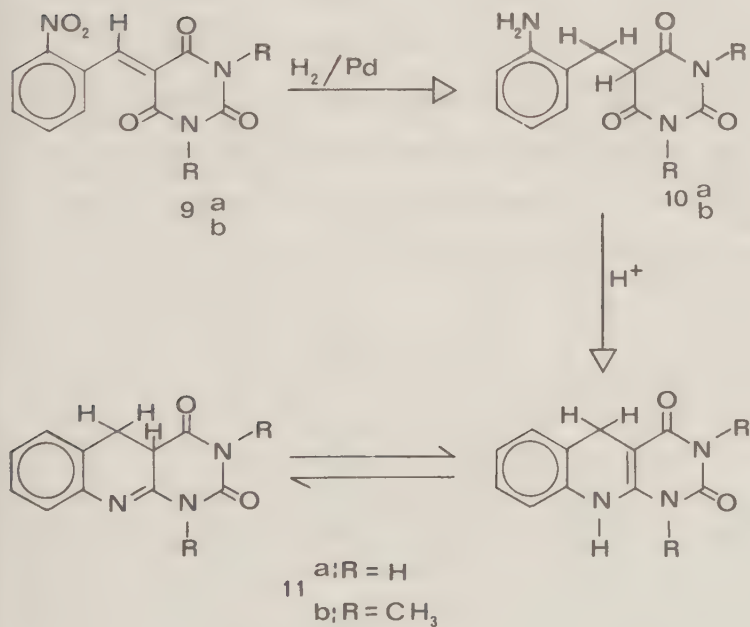
Abb.: 2 NMR-Spektrum von **9b** gemessen in CDCl_3

Bei der katalytischen Hydrierung in Dioxan bzw. Dimethylformamid mit Palladium/Kohle als Katalysator bei $55^\circ\text{--}60^\circ\text{C}$ nahm die Lösung 4 Mol Wasserstoff auf, was auf eine Reduktion der Nitro-Gruppe und der Doppelbindung schließen ließ. Es wurden schwach gelbe Verbindungen erhalten, die aufgrund ihrer analytischen und spektralen Daten als 5-(2-Aminobenzyl)-barbitursäure (**10a**) und 1,3-Dimethyl-5-(2-aminobenzyl)-barbitursäure (**10b**) identifiziert werden konnten.

Die Aminogruppen konnten durch Reaktion mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd als Schiffsche Basen von gelber Farbe nachgewiesen werden. In verschiedenen Lösungsmitteln wurde versucht NMR-Spektren aufzunehmen, wobei bei Zusatz von Trifluoressigsäure offenbar ein Gemisch aus Ausgangs-

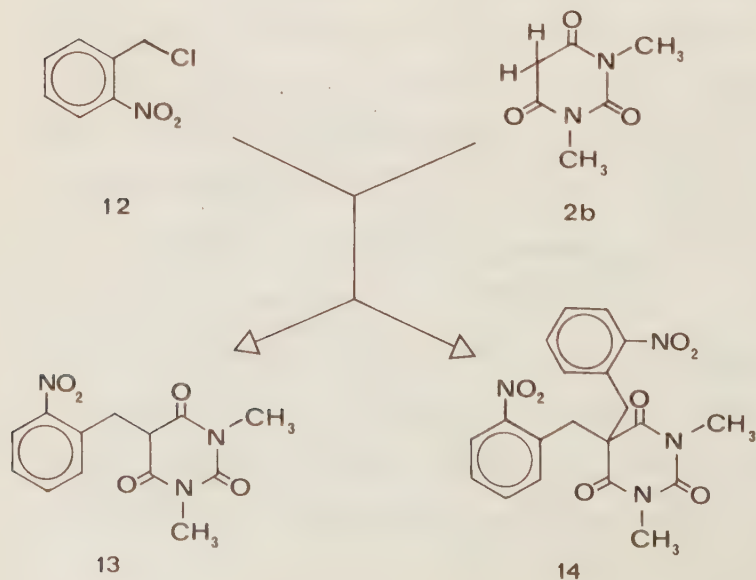
amin und einem cyclisierten Produkt entstanden war.

Es zeigte sich, daß die Amine schon in Gegenwart von wenig Säure zu den Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten vom Typ **11** cyclisieren. Durch kurzes rückfließendes Erhitzen in methanolischer Salzsäure wurden in guten Ausbeuten die Verbindungen **11a** und **11b** erhalten, deren spektrale Daten und Elementaranalysen für die angegebene Struktur sprechen:

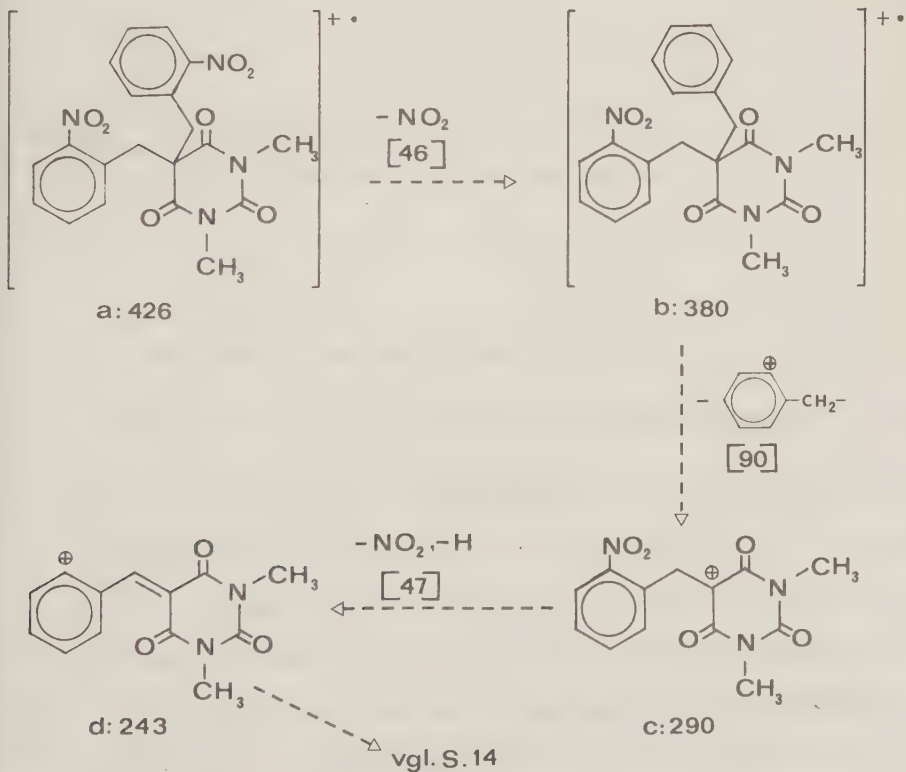


1.2. Synthese aus 2-Nitrobenzylchlorid

Als anderer Weg zum 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]dihydrochinolin (**11b**) sollte die Umsetzung zur 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (**13**) mit anschließender reduzierender Cyclisierung möglich sein. Um das Barbitursäure-Derivat (**13**) herzustellen, wurde 2-Nitrobenzylchlorid (**12**) mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**2b**) in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumkarbonat bei ca. 70°C oder in siedender methanolischer Methylatlösung umgesetzt. Bei beiden Umsetzungen wurden jeweils die gleichen Reaktionsprodukte erhalten, die aber nicht mit der Struktur **13** übereinstimmten. Das Rohprodukt zeigte im DC noch zwei Flecke, von denen der eine nach dem Umkristallisieren fehlte. Isoliert werden konnte nur eine Substanz, die als das Bis-Alkylierungsprodukt **14** identifiziert wurde.



Das Massenspektrum von **14** zeigt den Molpeak $M^+ = 426$ als sehr schwaches Signal. Bemerkenswert ist, daß offensichtlich zuerst nur eine der beiden Nitro-Gruppen abgespalten wird. Erst nach Eliminierung eines gesamten Nitrobenzyl-Restes tritt bei Verbindung **14** nach Abspalten der zweiten Nitro-Gruppe die gleiche Fragmentierung auf, wie bei der bereits in Abb.: **1** beschriebenen 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure(**9b**) :



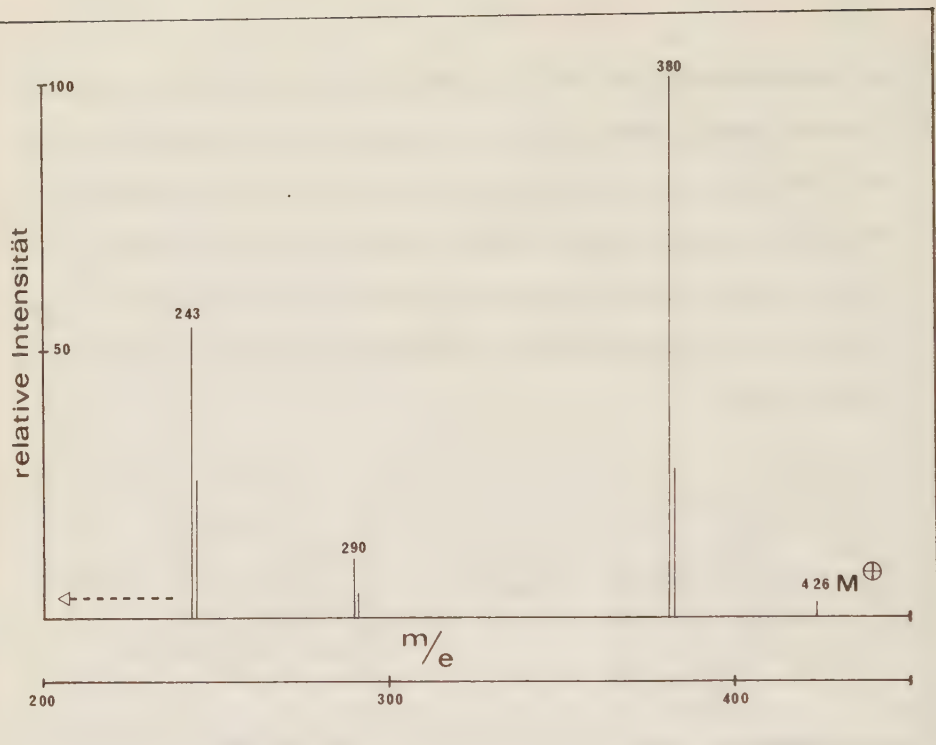


Abb.: 3 Massenspektrum von 14

Das NMR-Spektrum der Bis-Alkylverbindung 14 gemessen in CDCl_3 zeigt ein 6-Protonen-Singulett für die beiden N-CH_3 -Gruppen der Barbitursäure bei $\delta = 3,01$ ppm und ein 4-Protonen-Singulett für die Protonen der Methylen-Gruppen bei $\delta = 3,81$ ppm. Auch hier sind im Aromatenbereich zwei Protonen deutlich von den übrigen abgesetzt. Es muß sich wie im Falle der 1,3-Dimethyl-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure um die o-Protonen zu den Nitro-Gruppen handeln. Ein 6-Protonen-Multiplett liegt im Bereich von $\delta = 7,05 - 7,50$ ppm, während das 2-Pro-

tonen-Multipllett bei $\delta = 7,68 - 7,88$ ppm erscheint :

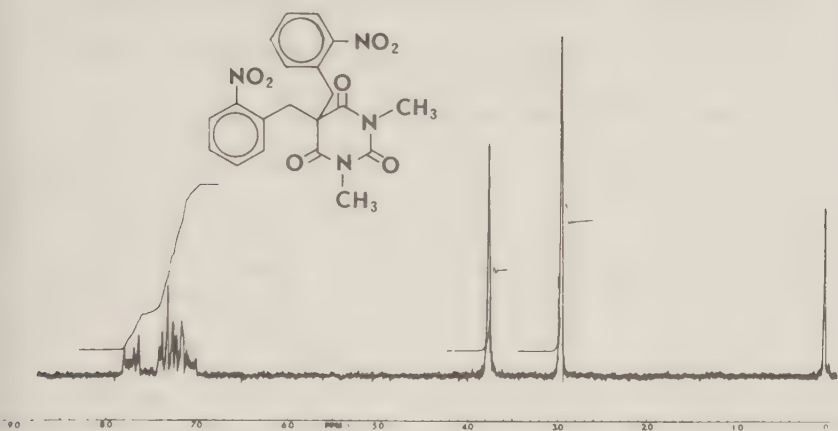
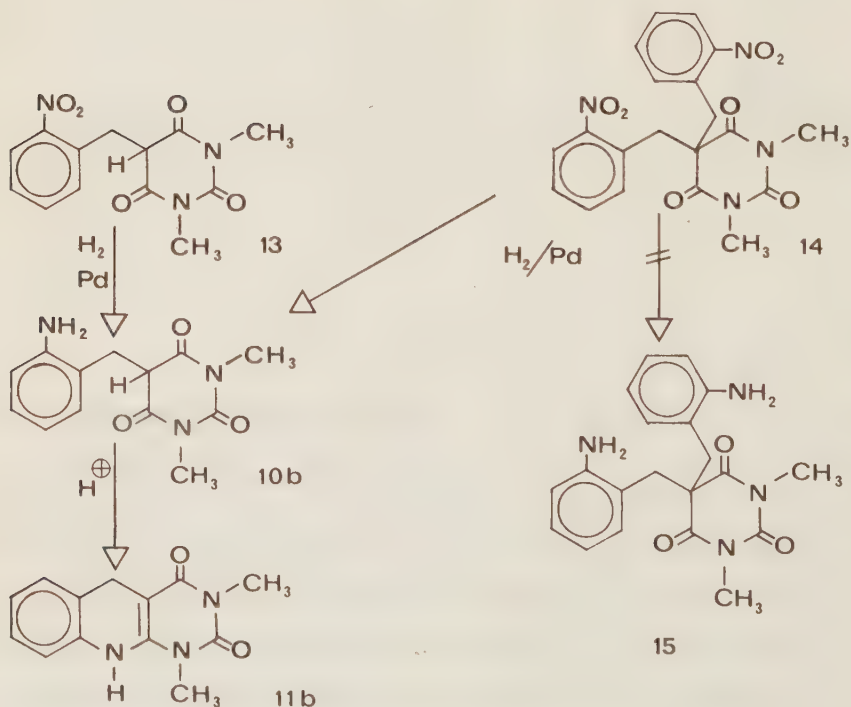


Abb.: 4 NMR-Spektrum von **14** gemessen in CDCl_3

Bei der katalytischen Hydrierung von **14** sollten beide Nitro-Gruppen reduziert werden. Unter Zusatz von Palladium/Kohle in Dioxan wurde das Bis-Alkylierungsprodukt (**14**) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Es konnte eine einheitliche Substanz isoliert werden, die in ihren Eigenschaften nicht der erwarteten Verbindung **15** entsprach. Nach den spektralen und analytischen Daten war vielmehr die bereits bekannte 1,3-Dimethyl-(2-aminobenzyl)-barbitursäure (**10b**) entstanden, die sich durch Erhitzen in methanolischer Salzsäure zu dem Pyrimidodihydrochinolin-Derivat **11b** cyclisieren ließ. Ebenfalls das gleiche einheitliche

Produkt entstand beim Hydrieren des Rohproduktes von **14** unter den oben genannten Bedingungen. So konnte angenommen werden, daß neben der Bis-Alkylverbindung **14** auch die Mono-Alkylverbindung **13** im Rohprodukt vorhanden war. Aus beiden wurde durch Hydrierung **10b** gebildet, welches weiter zu **11b** cyclisiert werden konnte:



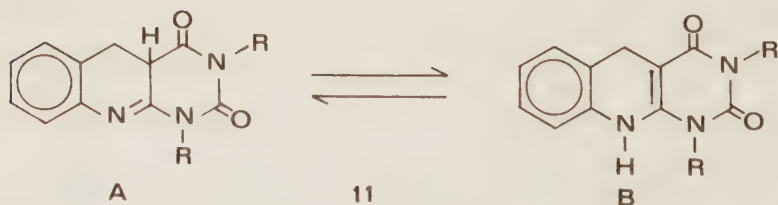
Bei dieser Reaktion mußte ein Nitrobenzyl-Rest hydrogenolytisch entfernt worden sein. Eine ähnliche Reaktion eines 2,4-Dioxo-3,3-dibenzyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolins wurde von KAPPE und ZIEGLER beschrieben⁴⁴⁾.

II. Spektroskopische Untersuchungen zur Struktur der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate

Mit den Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten **11a** und **11b** wurden spektroskopische Untersuchungen durchgeführt, die eine Lokalisation des H-Atoms und damit eine Zuordnung zu einer der beiden Strukturen **A** oder **B** erlauben sollten. Darüberhinaus sollte ein Vergleich der 5-Methylen-analogen Dihydroflavine mit den Dihydroflavinen den Einfluß des Austausches des N-Atoms durch eine CH_2 -Gruppe auf die Molekülstruktur zeigen.

II.1. NMR-Untersuchungen

Durch NMR-Spektren sollte es möglich sein, die beiden tautomeren Formen **A** oder **B** der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate zu unterscheiden:



Die 5-10-Dihydrostruktur **B** müßte ein mit D_2O austauschbares NH-Proton aufweisen, während bei der Struktur **A** ein Triplett für das einzelne Proton in C(4a)-Stellung und ein Dublett für die beiden Protonen am C(5) zu erwarten war.

Da die Substanz **11a** praktisch unlöslich war, wurden von der besser löslichen Verbindung **11b** 9 mg durch Erwärmen in Dimethylsulfoxid gelöst. Das NMR-Spektrum zeigte für die beiden Protonen am C(5) ein Singulett bei $\delta = 3,66$ ppm, während das verbreiterte Signal bei $\delta = 8,7$ ppm als ein für die Struktur **B** typisches NH-Proton auftrat. Die Austauschbarkeit dieses Protons konnte nicht untersucht werden, da die Verbindung bei Zugabe von D_2O ausfiel.

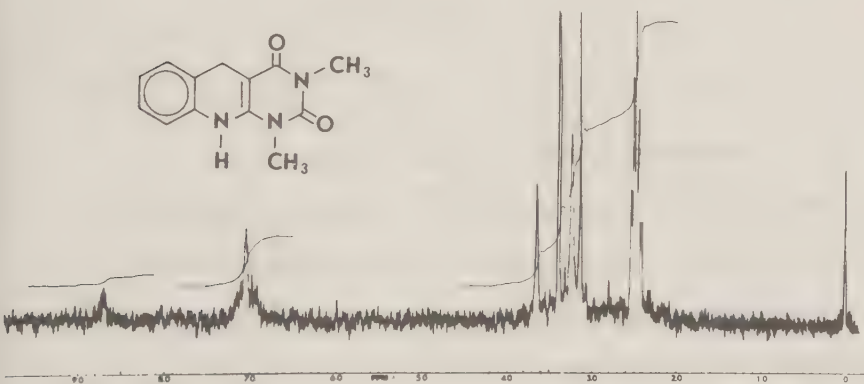


Abb.: 5 NMR-Spektrum von **11b** gemessen in DMSO

11.2. IR-spektroskopische Untersuchungen

Einen Beitrag zur Strukturermittlung sollten auch die IR-Spektren der Verbindungen **11a** und **11b** leisten. Beim Vorliegen der 5-10-Dihydrostruktur **B** war eine NH-Valenzschwingung im Bereich von 3100 -

3400 cm^{-1} zu erwarten. Wie das in Abb.: 6 wiedergegebene IR-Spektrum von **11b** zeigt, tritt bei 3320 cm^{-1} eine deutliche Bande auf.

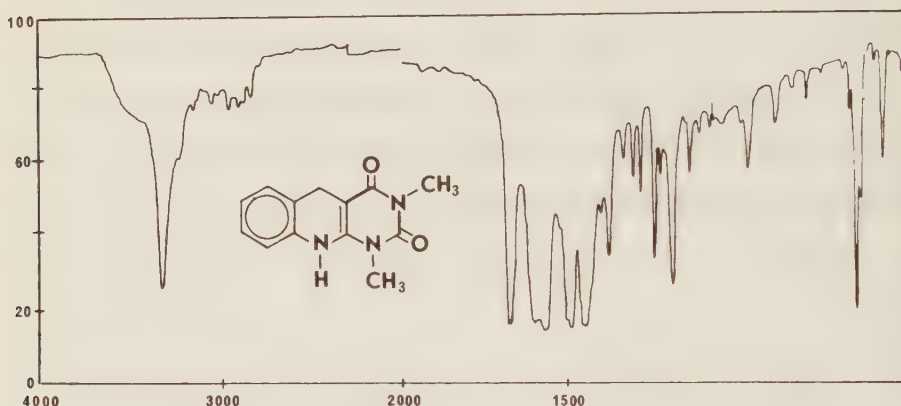
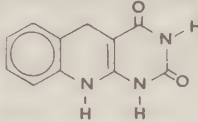
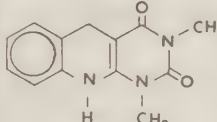
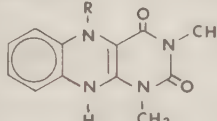
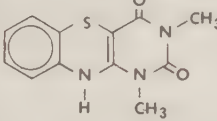


Abb.: 6 IR-Spektrum von **11b** gemessen in KBr

Auch in der Lage der Carbonylschwingungen der Diketopyrimidin-Struktur konnte beim Vergleich mit entsprechenden Dihydroflavin-Derivaten und ihren Schwefel-Analogen Ähnlichkeit festgestellt werden^{45,46}).

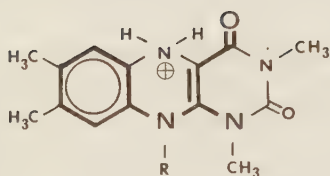
Das Vorliegen einer C(4a)H-Struktur wäre im IR-Spektrum an einer deutlichen Verschiebung der CO-Schwingungen zu erkennen: entsprechende C(4a)-fixierte Dihydroflavin-Strukturen zeigen die beiden Signale bei 1678 cm^{-1} (2-CO) und 1733 cm^{-1} (4-CO) und die Schwefel-Analogen bei 1680 cm^{-1} und 1728 cm^{-1} ^{45,46}).

Tabelle I : Carbonylschwingungen von **11a** , **11b** und analogen Derivaten (gemessen in KBr)

	2-CO	4-CO
	1705 cm ⁻¹	1720 cm ⁻¹
	1700 cm ⁻¹	1705 cm ⁻¹
	1684 cm ⁻¹	1715 cm ⁻¹
	1685 cm ⁻¹	1695 cm ⁻¹

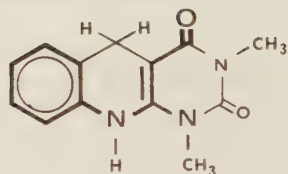
11.3. Vergleichende UV-spektroskopische Untersuchungen

Die Neutralkörper-Absorption von **11b** (in Eisessig) ist ein Hinweis auf ein Dihydroflavin-ähnliches Chromophor: eine aufgrund des Fehlens der cyclischen Resonanz im zentralen Ringsystem fixierte Struktur, die auch das entsprechende 1,3-Dimethyldihydroalloxazin **16** im am N(5) protonierten Zustand zeigt:



16

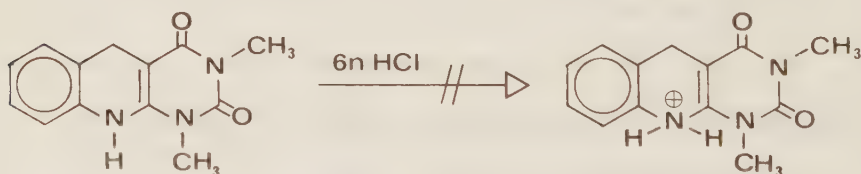
λ_{max} : 316 nm
250 nm



11b

λ_{max} : 318 nm
240 nm

Eine Protonierung der Dihydroverbindung **11b** erfolgte nicht. Die im UV-Spektrum in Salzsäure beobachteten Veränderungen sind auf die unter diesen Bedingungen teilweise ablaufenden Autoxidationen zurückzuführen.



11b

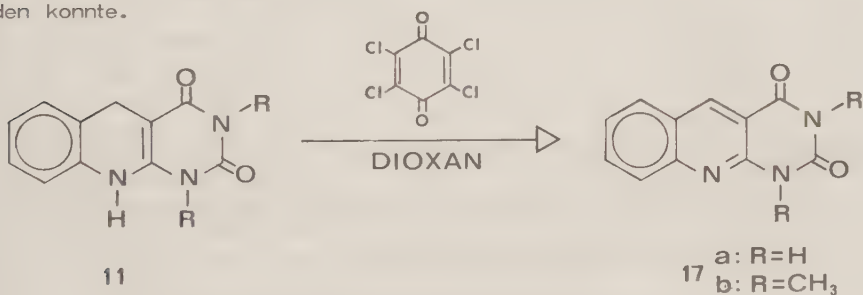
Aufgrund ihrer spektralen Daten lassen sich die Pyrimidodihydrochinoline insgesamt eindeutig der Reihe der 5,10-Dihydroverbindungen zuordnen, was durch die Vergleiche mit den entsprechenden Dihydroflavin-Derivaten belegt wird.

III. Redoxreaktionen der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate

Bei präparativen Arbeiten fiel auf, daß sich Lösungen der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate und auch die kristallinen Substanzen unter Luft- und Lichteinfluß verfärbten. Die Stabilität dieser Verbindungen, insbesondere ihr Verhalten in Redoxreaktionen, sollte genauer untersucht werden.

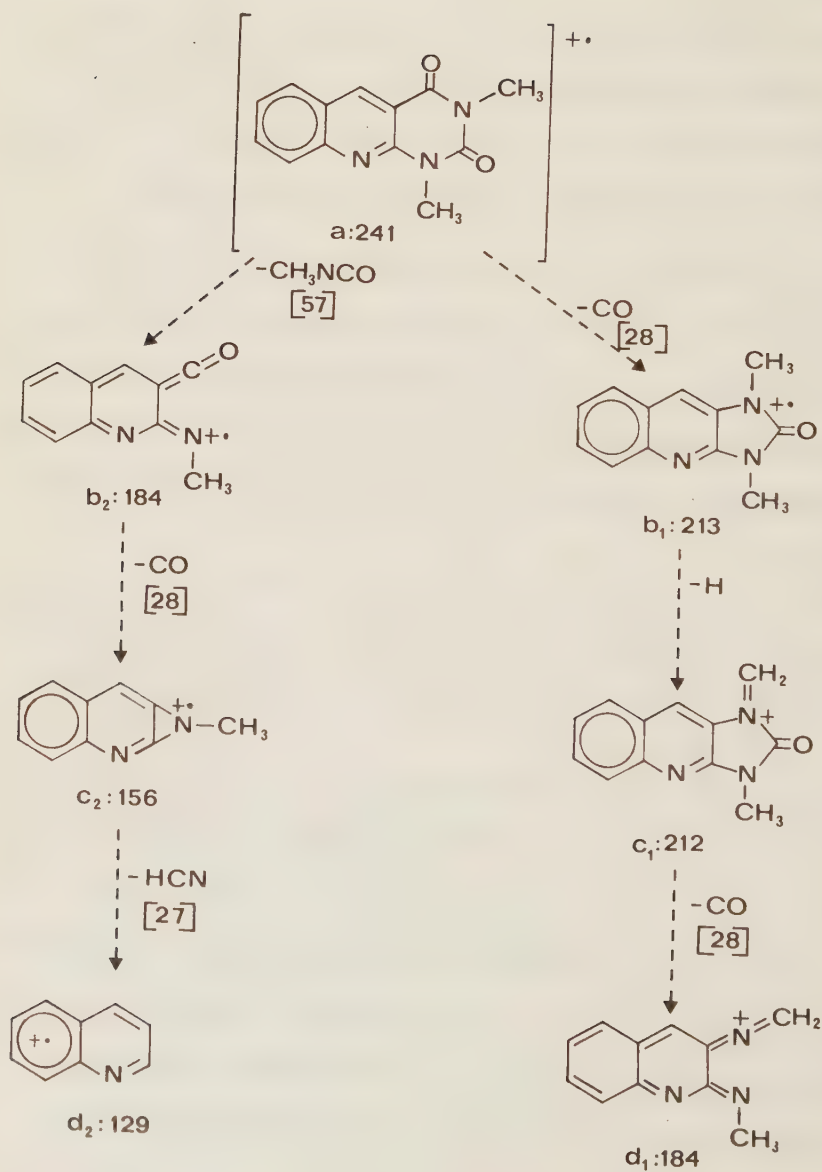
III.1. Oxidation der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate

Die Pyrimidodihydrochinoline **11a** und **11b** wurden mit Chloranil in Dioxan rückfließend erhitzt. Nach dem Umkristallisieren wurden weiße Reaktionsprodukte erhalten, denen aufgrund ihrer spektralen Eigenschaften die Struktur der Pyrimidochinolin-Derivate **17a** und **17b** zugeordnet werden konnte.



Das Massenspektrum der Verbindung **17b** zeigte den Molpeak $M^+ = 241$. Bei der Fragmentierung traten einige Unterschiede im Vergleich mit dem entsprechenden Dihydro-Derivat **11b** auf. Insbesondere fiel das Auftreten eines Bruchstücks $M - 28$ (CO) neben der Eliminierung von Methyliso-

cyanat (M - 57) auf.



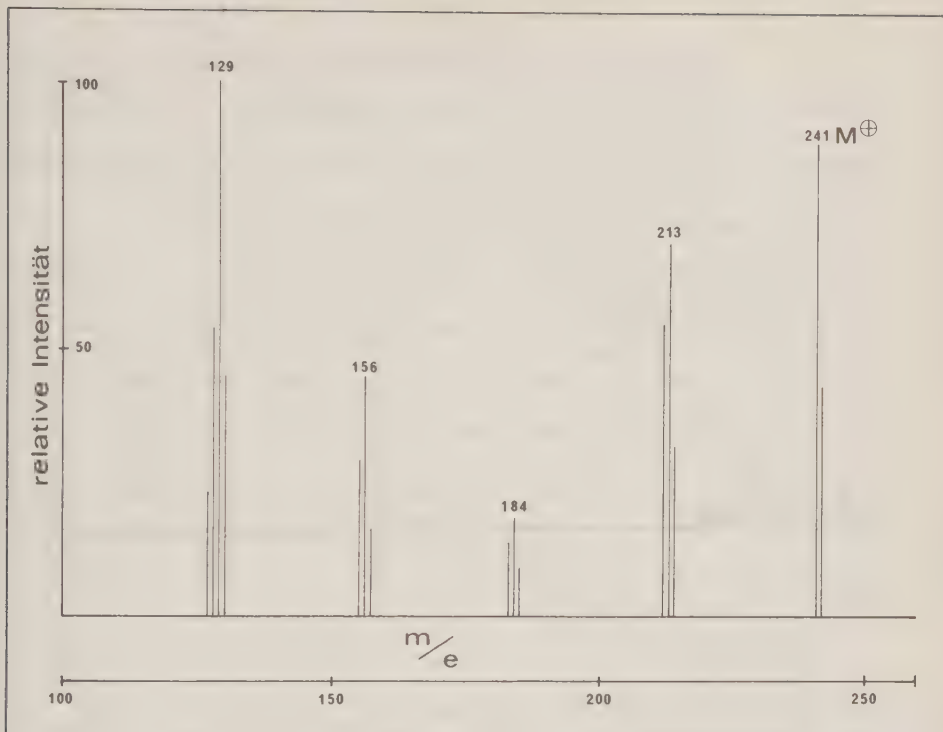


Abb.: 7 Massenspektrum von **17b**

Das NMR-Spektrum von **17b** gemessen in $CDCl_3$ wies für die beiden N-Methylgruppen zwei 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 3,52$ ppm und $\delta = 3,82$ ppm auf, der Aromatenbereich erstreckte sich von $\delta = 7,34$ - $8,1$ ppm als 4-Protonen-Multiplett und das Methinproton am C(5) erschien als 1-Protonen-Singulett bei $\delta = 8,9$ ppm.

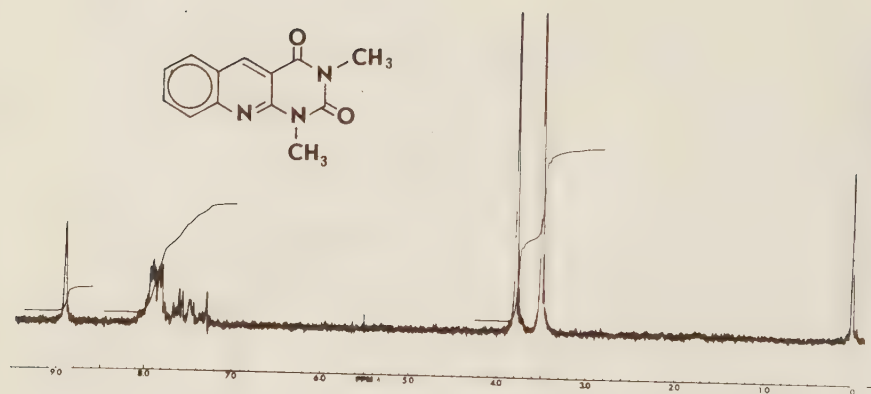


Abb.: 8 NMR-Spektrum von **17b** gemessen in CDCl₃

III.1.A. UV-spektroskopische Untersuchungen

Im Gegensatz zu dem Pyrimidodihydrochinolin-Derivat **11b** war beim Vergleich der oxidierten Form **17b** mit dem entsprechenden Flavochinon-Derivat **18** eine weniger große Übereinstimmung der Absorptions-Spektren zu erwarten. Der Ersatz der Iminostruktur durch die Methinstruktur sollte sich für die cyclische Resonanz dieses Systems im Sinne einer hypsochromen Verschiebung auf das langwellige Maximum auswirken. So zeigten die beiden vergleichbaren Substanzen **17b** und **18** einen Unterschied in den langwelligigen Absorptionen von ca. 20 nm:

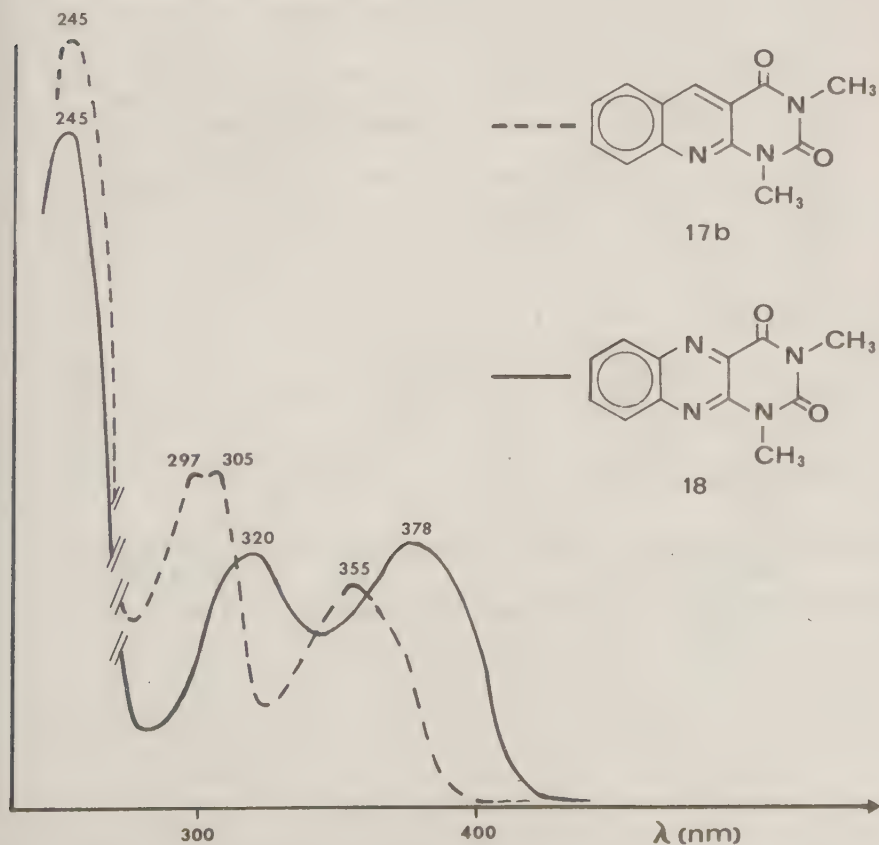


Abb.:9 UV-Spektrum von **17b** und **18**

Dieser Effekt der Methingruppe auf das Chromophor wurde bei der Protonierung noch deutlicher: während beim Lumichrom-Derivat **18** die Extinktion der fast unveränderten langwelligen Absorption erhöht war, zeigte das protonierte Deazaflavin eine hypsochrome Verschiebung dieses Maximums um 20 nm bei noch stärkerer Zunahme der Extinktion:

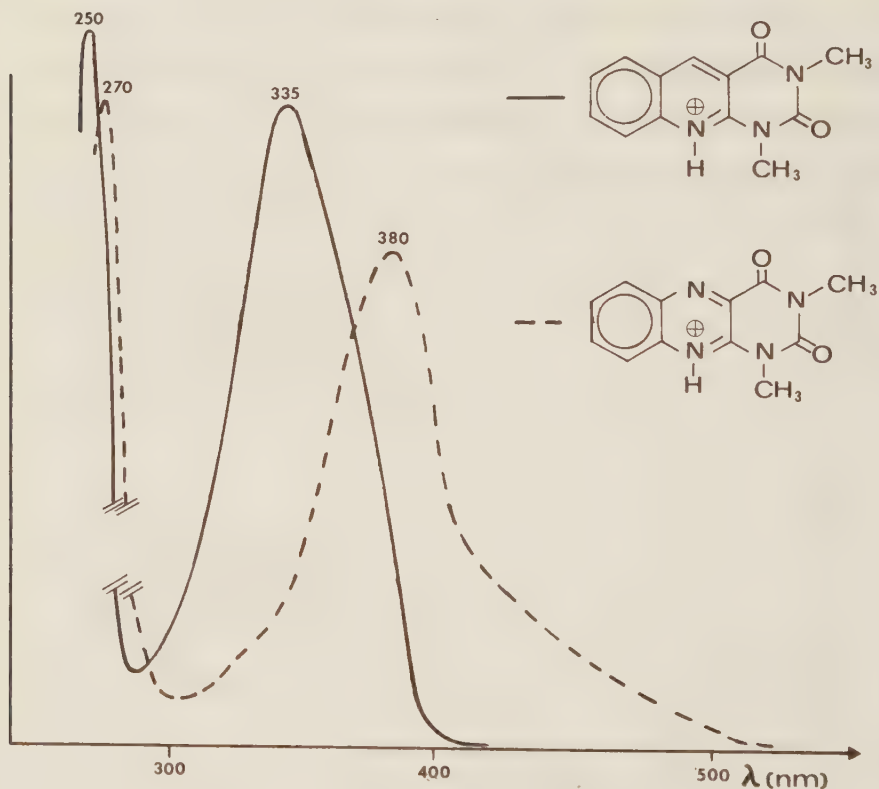
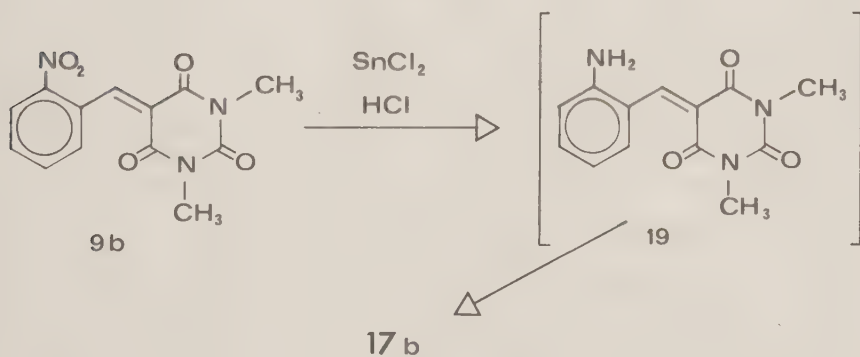


Abb.: 10 UV-Spektrum von **17b** und **18** gemessen in 6 n HCl

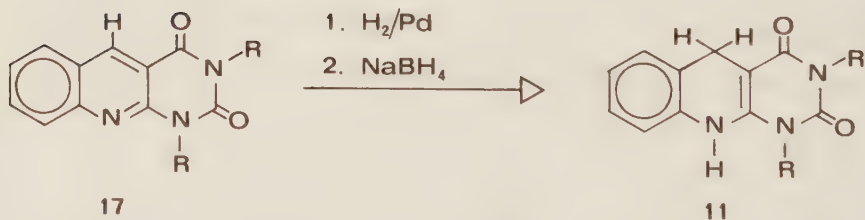
III.1.B. Strukturbeweis für das 1,3-Dimethyl-2,4-di-
oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin
durch unabhängige Synthese

Den Beweis für die Struktur des Pyrimidochinolin-Derivats **17b** sollte auch eine unabhängige Synthese liefern. Durch Reduktion mit Zinn-(II)-chlorid in Salzsäure sollte die Nitrogruppe der 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure (**9b**) in die Aminogruppe überführt werden. Durch Cyclisierung mußte aus der 1,3-Dimethyl-5-(2-aminobenzyliden)-barbitursäure (**19**) das gewünschte Pyrimidochinolin-Derivat entstehen. Nach Reduktion der Nitrogruppe wurde eine Substanz erhalten, die keinerlei Reaktionen mit Amin-Reagentien zeigte, sondern in analytischen und spektralen Daten mit **17b** identisch war. Das Amin **19** war nicht zu isolieren, da es unter diesen Bedingungen sofort zu **17b** cyclisierte.



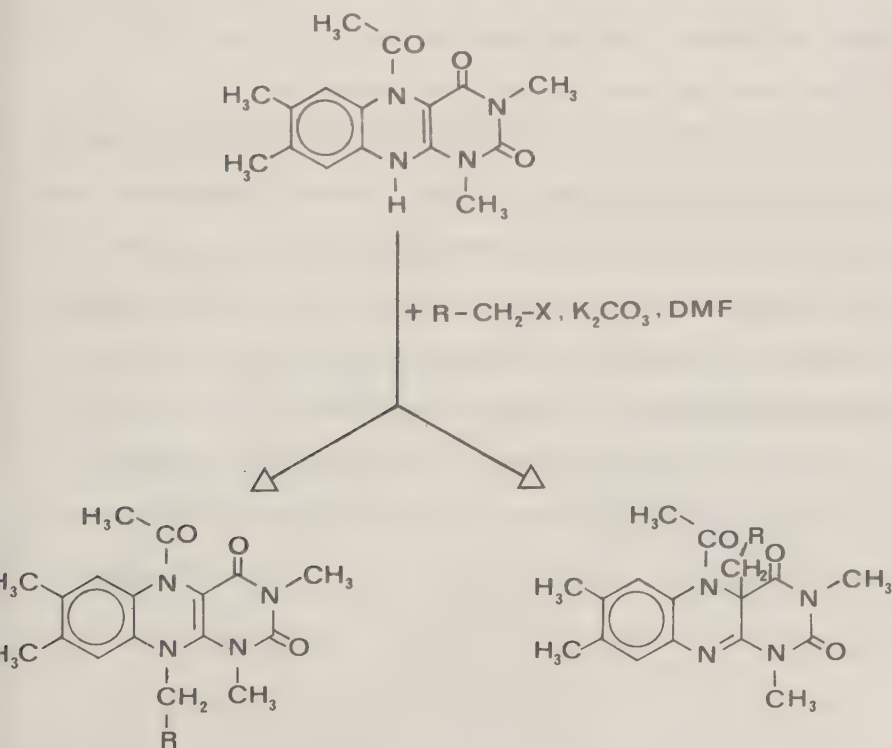
III.2. Reduktion der Pyrimidochinolin-Derivate

Da durch Oxidation der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate **11a** und **11b** die Pyrimidochinoline **17a** und **17b** entstanden waren, sollte untersucht werden, ob durch Reduktion der Derivate **17a** und **17b** die Dihydroverbindungen zugänglich sind. Dazu wurden **17a** und **17b** sowohl in Dioxan bzw. Dimethylformamid mit Palladium/Kohle als Katalysator als auch in Methanol mit Natriumtetraborhydrid hydriert. In beiden Fällen wurden die bekannten Pyrimidodihydrochinolin-Derivate erhalten:



IV. Alkylierungsreaktionen von Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten

Um das Verhalten des Pyrimidodihydrochinolin-Systems in Alkylierungsreaktionen kennenzulernen, wurde das Pyrimidodihydrochinolin-Derivat unter den von JEFCOATE, GHISLA u. HEMMERICH für die Dihydroflavin-alkylierung beschriebenen Bedingungen mit verschiedenen Alkylierungsreagentien zur Reaktion gebracht. Bei Dihydroflavin-Derivaten wird die Bildung von zwei isomeren Alkylierungsprodukten beobachtet: ein N(10)-⁴⁵⁾ und ein C(4a)-Alkyl-Dihydroflavin-Derivat:



IV.1. Alkylierung des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolins

Unter identischen Bedingungen wurde das Pyrimidodihydrochinolin-Derivat **11b** mit Benzylchlorid, Methyljodid bzw. Dimethylsulfat sowie mit Allylbromid in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumkarbonat umgesetzt. Es konnten weiße Reaktionsprodukte isoliert werden, die in guten Ausbeuten anfielen. Das DC des Rohprodukts zeigte in allen Fällen zwei Flecke, von denen einer in jedem Chromatogramm gleichmäßig auftrat. Durch Vergleich mit dem bereits beschriebenen Pyrimidochinolin-Derivat **17b** konnte nachgewiesen werden, daß es sich hierbei um das Dehydrierungsprodukt **17b** handelte. Bei der Verwendung von Dimethylsulfat als Alkylierungsreagenz war diese Verbindung das Hauptprodukt.

Im Gegensatz zur Dihydroflavin-Alkylierung konnte nur eins der erwarteten Methylierungsprodukte nachgewiesen werden. NMR-spektroskopische Untersuchungen und Vergleiche mit den Dihydroflavin-Alkylierungsprodukten sollten zeigen, ob die Alkylierung am N(10) oder am C(4a) stattgefunden hatte. Im NMR-Spektrum des Rohproduktes der mit Methyljodid methylierten Verbindung treten sieben Singulets bei $\delta_1 = 1,35$ ppm, $\delta_2 = 3,13$ ppm, $\delta_3 = 3,35$ ppm, $\delta_4 = 3,52$ ppm, $\delta_5 = 3,56$ ppm, $\delta_6 = 3,80$ ppm und $\delta_7 = 8,95$ ppm auf, während zwei Aromaten-Multipletts bei $\delta_8 = 7,1 - 7,41$ ppm und $\delta_9 = 7,5 - 8,03$ ppm erscheinen.

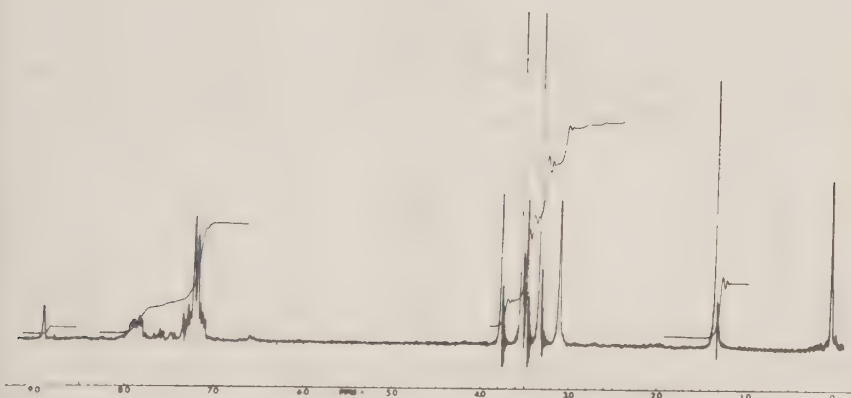


Abb.: 11 NMR-Spektrum des Rohprodukts von **20** gemessen in CDCl_3

Durch Vergleich mit dem Spektrum des Pyrimidochinolin-Derivates **17b** konnten die δ_4 - und δ_6 - Werte den beiden N-Methylgruppen dieser Ver-

bindung ebenso zugeordnet werden, wie das Aromaten-Multipllett bei

$\delta_9 = 7,5 - 8,03 \text{ ppm}$ und der δ_7 - Wert des isolierten C(5)-Protons.

Wie das in Abb.: 12 wiedergegebene NMR-Spektrum der gereinigten

vom Pyrimidochinolin **17b** befreiten Verbindung bestätigt, gehören die

übrigen Signale zu dem Spektrum eines methylierten Produkts von **11b** .

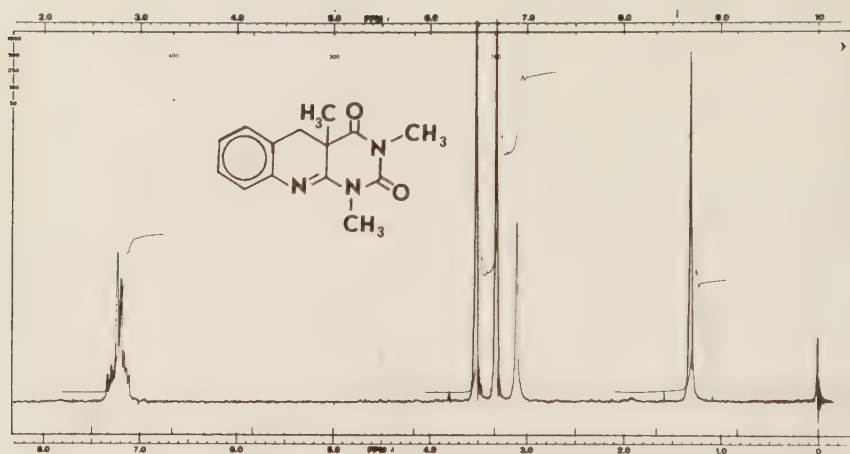
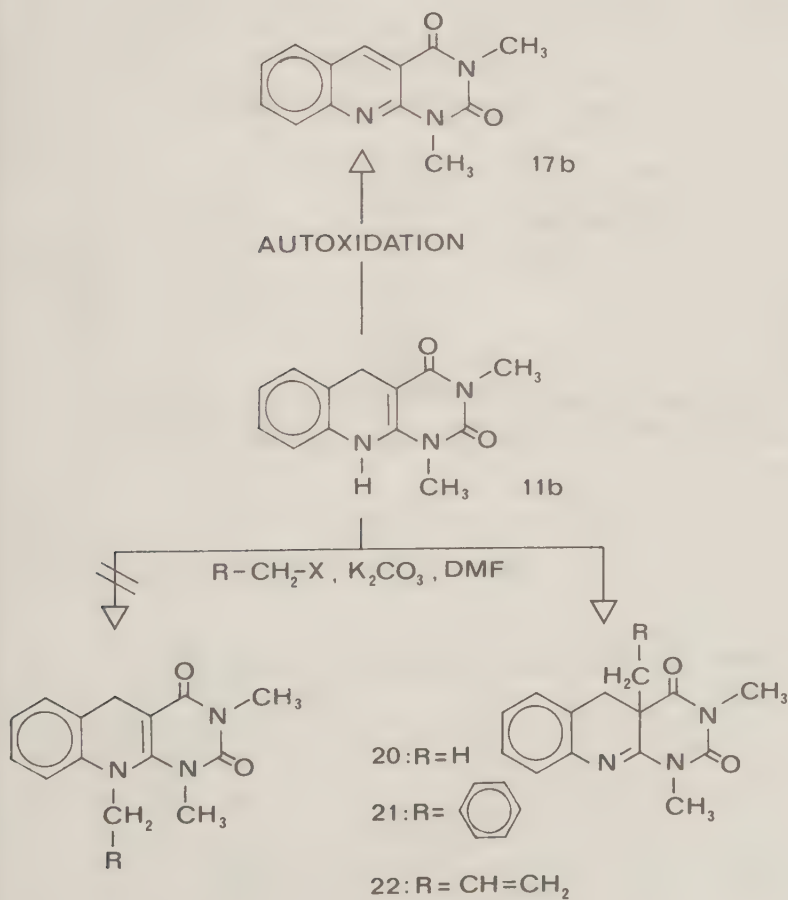


Abb.: 12 NMR-Spektrum von **20** gemessen in CDCl_3

Ein 3-Protonen-Singulett bei $\delta = 1,33$ ppm beweist eine Alkylierung am C(4a), denn das Signal für die Methylgruppe des C(4a)-methylierten Dihydroflavin-Derivates tritt bei $\delta = 1,35$ ppm auf. Die beiden C(5)-Protonen erscheinen als Singulett bei $\delta = 3,12$ ppm, während zwei 3-Protonen-Singuletts bei $\delta = 3,34$ ppm bzw. $\delta = 3,55$ ppm auf die N-CH_3 -Gruppen schließen lassen und das Aromaten-Multiplett im Bereich von $\delta = 7,09 - 7,34$ ppm registriert wird.

Ein ähnlicher Reaktionsverlauf wurde auch bei der Verwendung anderer Alkylierungsmittel beobachtet. Im Gegensatz zu den Dihydroflavin-Alkylier-

ungen zeigten sich keine Unterschiede beim Einsatz verschieden aktiver elektrophiler Reagentien. Aus den spektralen Daten der Alkylierungsprodukte ging hervor, daß sich in jedem Falle nur die C(4a)-Alkyl-Verbindungen gebildet hatten. Die Autoxidations-Reaktion konnte durch Arbeiten unter Stickstoff zwar verringert aber nie ganz ausgeschlossen werden.



Ähnlich wie bei dem C(4a)-Benzyl-Dihydroflavin-Derivat wird auch beim benzylierten Pyrimidodihydrochinolin **21** für die Methylengruppe das Auftreten eines AB-Systems im NMR-Spektrum beobachtet, dessen Zentrum bei $\delta = 2,93$ ppm liegt. Die Kopplungskonstante $J_{AB} = 12,5$ Hz entspricht der des genannten C(4a)-Benzyl-Dihydroflavins.⁴⁵⁾

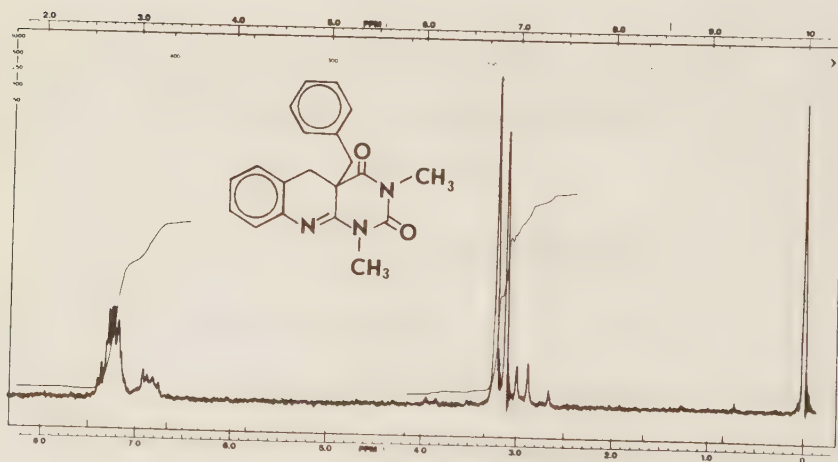
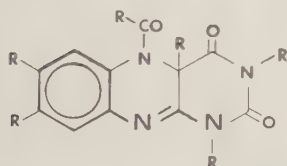


Abb.: 13 NMR-Spektrum von **21** ..gemessen in CDCl₃

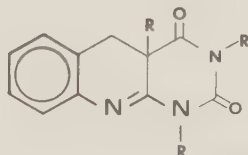
IV.1.A. UV-spektroskopische Untersuchungen zur Struktur der Alkylierungsprodukte des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolins

Bei den C(4a)-alkylierten Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten waren in den Absorptionsspektren weitgehende Ähnlichkeiten mit entsprechenden C(4a)-Alkyl-Dihydroflavin-Analogen zu erwarten. Wie im Falle der beschriebenen unsubstituierten Verbindungen **11b** und **16** fehlt auch hier die cyclische Resonanz im zentralen Ringsystem, was zu einer Fixierung der Struktur führen muß:



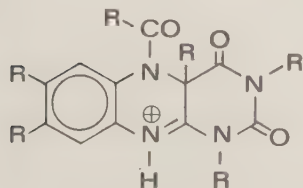
λ_{max} : 208 nm
235 nm
303 nm

$R = \text{CH}_3$



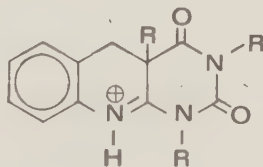
λ_{max} : 205 nm
225 nm
295 nm

In beiden Fällen führt eine Protonierung am N(10) zu einer geringen bathochromen Verschiebung der Absorptionen:



λ_{max} : 218 nm
248 nm
305 nm

$R = \text{CH}_3$



λ_{max} : 210 nm
235 nm
300 nm

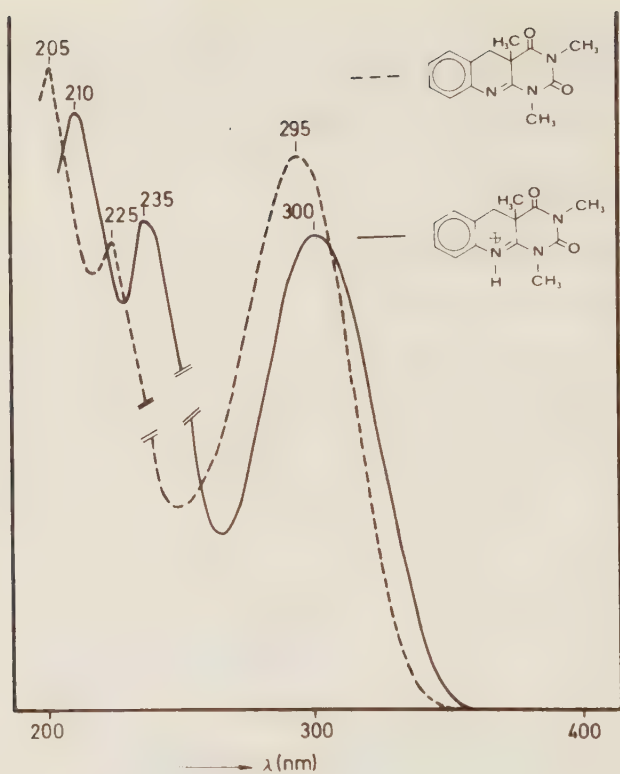
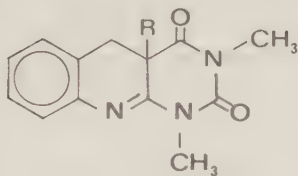


Abb.: **14** UV-Spektrum von **20** bei pH 7 und in HCl 25 %

Wie aus Tabelle **II** zu ersehen ist, zeigen alle dargestellten C(4a)-Alkylverbindungen weitgehende Ähnlichkeiten.

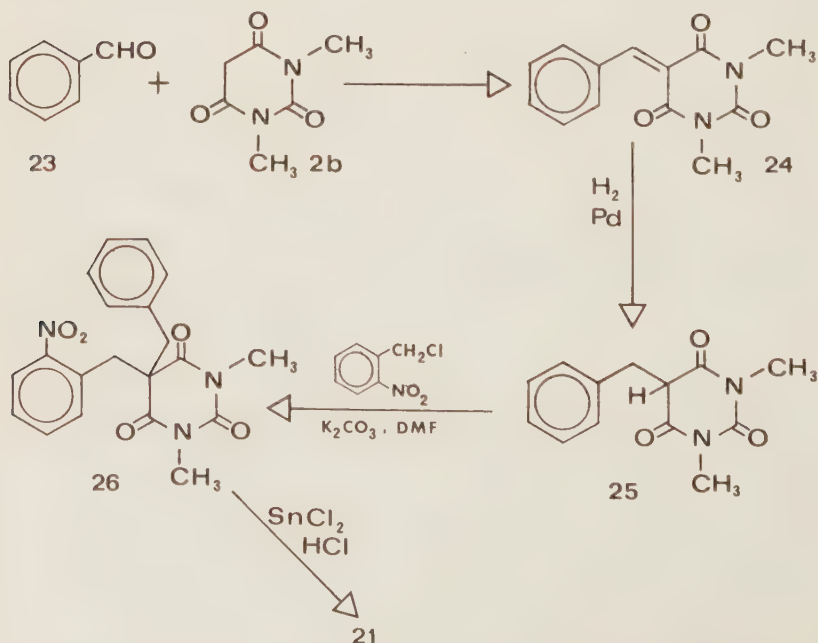
Tabelle II : UV-spektroskopische Daten der C(4a)-alkylierten Pyrimido-
dihydrochinoline



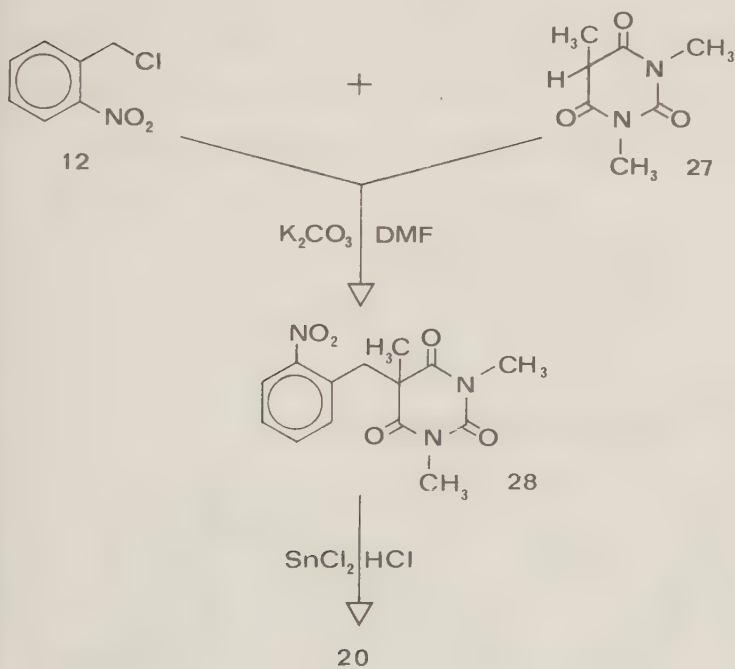
Verbindung		Neutral			Kation		
Nr.:	R =	max	ϵ	LM	max	ϵ	LM
21		300	12800	CH ₃ OH	308	10900	HCl 25%
		225	22700		235	13500	
		203	35700		208	27000	
22	CH ₂ =CH-CH ₂	299	11900	pH 7	304	9500	HCl 6n
		225	21800		234	14700	
		203	31500		205	20100	

IV.1.B. Strukturbeweis für die C(4a)-Alkylverbindungen
durch unabhängige Synthese

Durch Kondensation von Benzaldehyd (**23**) mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**2b**) konnte die 1,3-Dimethyl-5-benzyliden-barbitursäure (**24**) hergestellt werden, aus der durch Hydrierung mit Palladium/Kohle in Dioxan die 1,3-Dimethyl-5-benzylbarbitursäure (**25**) erhalten wurde. Diese konnte mit 2-Nitrobenzylchlorid (**12**) in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumkarbonat zur Reaktion gebracht werden. Die so dargestellte 1,3-Dimethyl-5-benzyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (**26**) ließ sich durch Reduktion mit Zinn(II)chlorid in Salzsäure unter Cyclisierung in eine mit **21** in allen Eigenschaften identische Verbindung überführen.

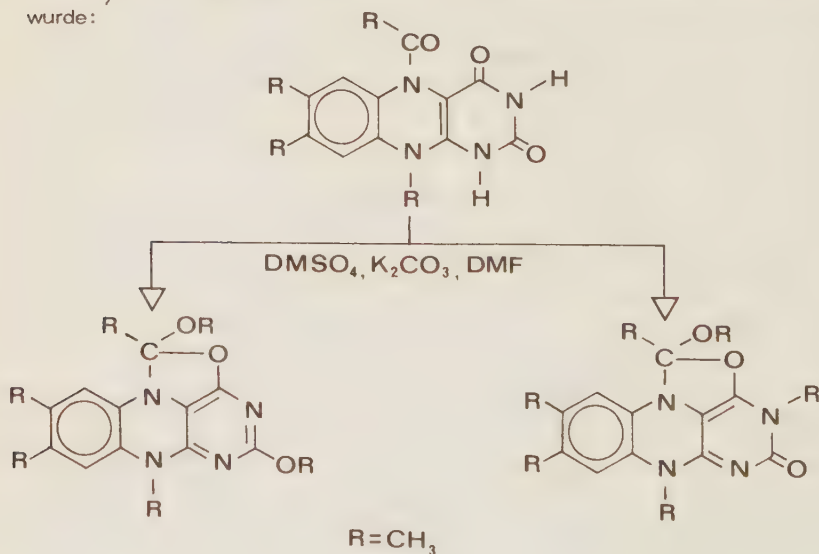


Auf ähnlichem Wege konnte die C(4a)-Methylverbindung **20** hergestellt werden: 1,3,5-Trimethyl-barbitursäure (**27**) wurde mit 2-Nitrobenzylchlorid (**12**) zu 1,3,5-Trimethyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (**28**) umgesetzt, die sich reaktiv zu **20** cyclisieren ließ:



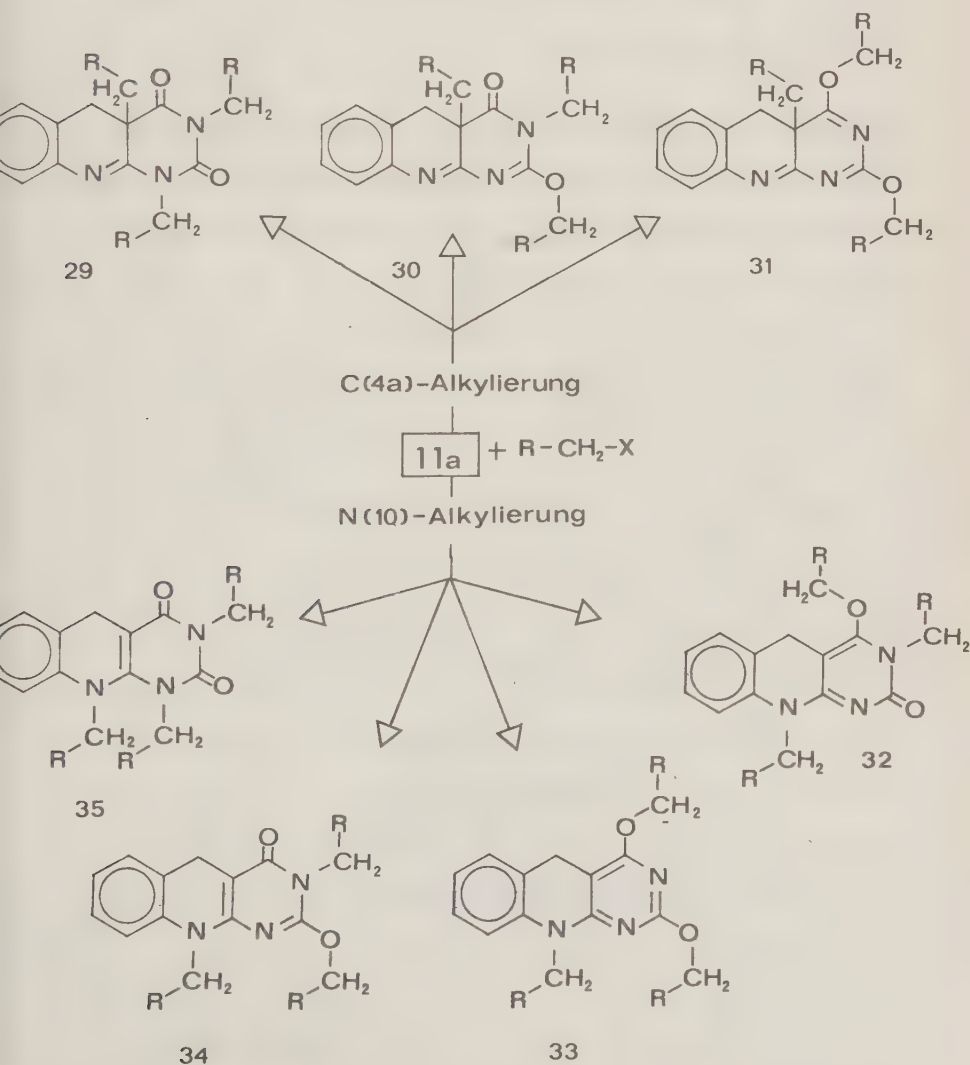
IV.2. Alkylierung des 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolins

Analog zu den oben beschriebenen Alkylierungen des Pyrimidodihydrochinolin-Derivates **11b** wurde auch das 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]dihydrochinolin (**11a**) mit Dimethylsulfat, Benzylchlorid und Allylbromid zur Reaktion gebracht. Wie HEMMERICH, PRIJS u. ERLÉNMEYER bei der Methylierung des 5-Acetylleukolumiflavins feststellten, bildete sich dabei ein Gemisch, bestehend aus einem O,N-substituierten und einem O-substituierten Derivat, denen beiden eine Oxazolinstruktur zugeordnet wurde:⁴⁷⁾

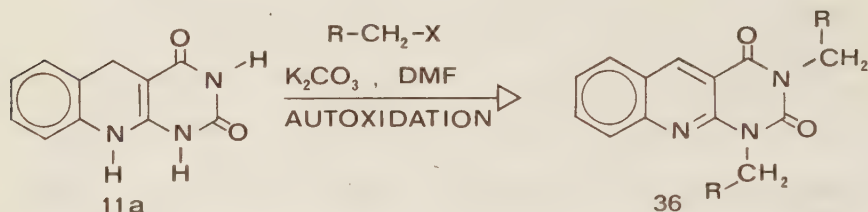


Diese O-Alkylierung des Leukolumiflavin-Derivates wird durch die Acetyl-Gruppe in 5-Stellung begünstigt, so daß im Falle des Pyrimidodihydrochinolin-Derivates **11a** nicht unbedingt mit einer Alkylierung am Sauer-

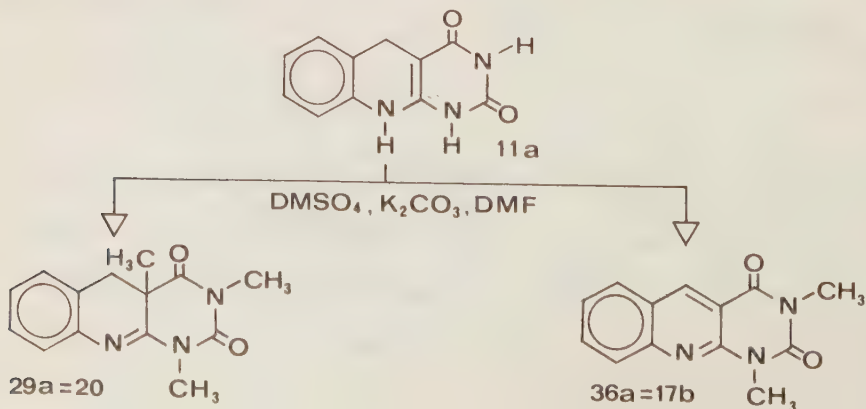
stoff gerechnet werden mußte, dieselbe aber auch nicht völlig auszuschließen war. Da hier zusätzlich am N(10) Substitution erfolgen konnte, bestanden nach den aufgezeigten Erfahrungen am Leukolumiflavin folgende Alkylierungsmöglichkeiten:



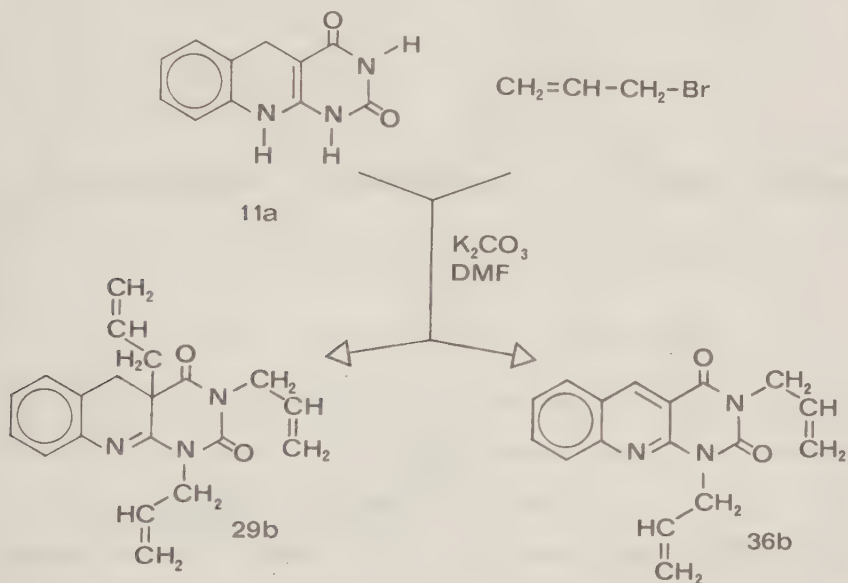
Außerdem war anzunehmen, daß auch hier wie beim Pyrimidodihydrochinolin-Derivat **11b** Autoxidationsprodukte auftreten sollten:



Nach Reaktion der Komponenten unter den beschriebenen Bedingungen konnten bei den Alkylierungen mit Dimethylsulfat und Allylbromid jeweils zwei Reaktionsprodukte nachgewiesen werden, während beim Umsetzen mit Benzylchlorid nur eine einheitliche Substanz entstand. Die Alkylierungsmische wurden durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Durch Vergleich mit bisher bekannten Methylderivaten des Pyrimidodihydrochinolins konnten die Methylierungsprodukte leicht als C(4a)-Methylderivat **20** des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolins (**11b**) und als das Dehydrierungsprodukt **17b** nachgewiesen werden. Beide Substanzen stimmten in Spektren und analytischen Daten mit den bereits auf anderem Wege erhaltenen Verbindungen **20** und **17b** überein:



Ebenso verlief die Alkylierung mit Allylbromid. Die beiden Allylierungsprodukte erwiesen sich als 1,3-Diallyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]-chinolin (**36b**) und als 1,3,4a-Triallyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido[4,5-b]-dihydrochinolin (**29b**) :



Im NMR-Spektrum des dreifach allylierten Produkts **29b** treten die beiden Protonen der Methylengruppe des Allylrestes in C(4a)-Stellung als 2-Protonen-Multipllett im Bereich von $\delta = 2,18 - 2,6$ ppm auf. Die Protonen der CH_2 -Gruppe in 5-Stellung erscheinen als 2-Protonen-Singulett bei $\delta = 3,15$ ppm und ein breites Multipllett für 13 Protonen, was den übrigen Protonen des Allylrestes am C(4a) und denen der N-Allyl-Gruppen zugeordnet werden muß, erstreckt sich von $\delta = 4,36 - 6,34$ ppm. Der Aromat bildet ein 4-Protonen-Multipllett bei $\delta = 7 - 7,37$ ppm.

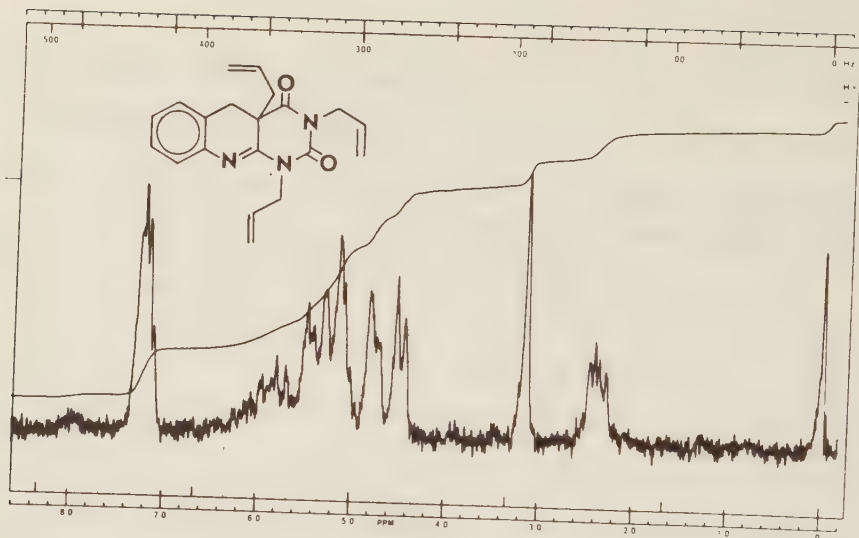


Abb.: 15 NMR-Spektrum von **29b** gemessen in CDCl_3

Im Vergleich dazu erschienen die Methylenprotonen des in C(4a)-Stellung allylierten Pyrimidodihydrochinolin-Derivats **22** ebenfalls als Multipllett bei $\delta = 2,02 - 2,66$ ppm und die Protonen der CH_2 -Gruppe in 5-Stellung als Singulett bei $\delta = 3,1$ ppm.

Auch das Massenspektrum von **29b** bestätigte eine C(4a)-Alkylierung. Hier trat neben dem Molpeak $M^+ = 335$ als erstes Fragment eine Masse von 294 auf, was auf die Abspaltung des Allylrests in C(4a)-Stellung schließen ließ, da bei allen C(4a)-Alkylverbindungen diese typischen Bruchstücke registriert wurden.

Im NMR-Spektrum der dehydrierten Allylverbindung **36b** sollten die Signale für die Methylenprotonen der CH_2 -Gruppe am C(4a) und für die Protonen am C(5) fehlen, dafür mußte ein 1-Protonen-Singulett für das Methinproton in 5-Stellung auftreten. Dieses Singulett erschien bei $\delta = 9,0$ ppm, während ein breites 10-Protonen-Multipllett im Bereich von $\delta = 4,62 - 6,43$ ppm registriert wurde und der Aromat ein 4-Protonen-Multipllett bei $\delta = 7,44 - 8,16$ ppm zeigte.

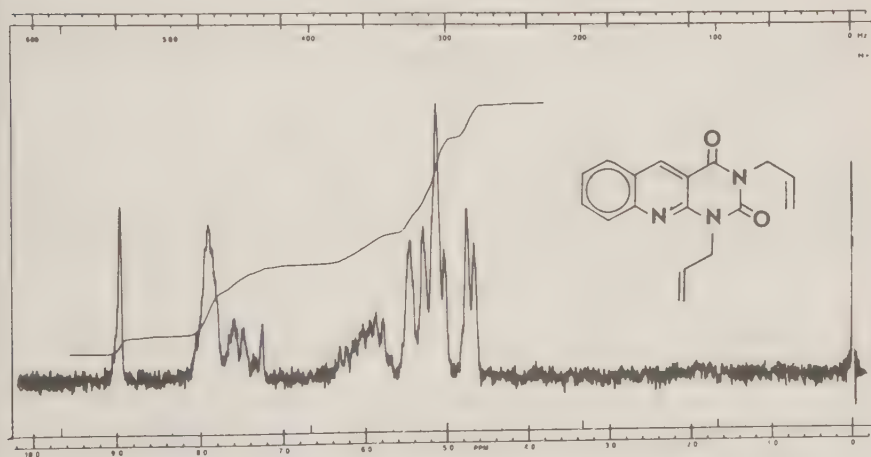
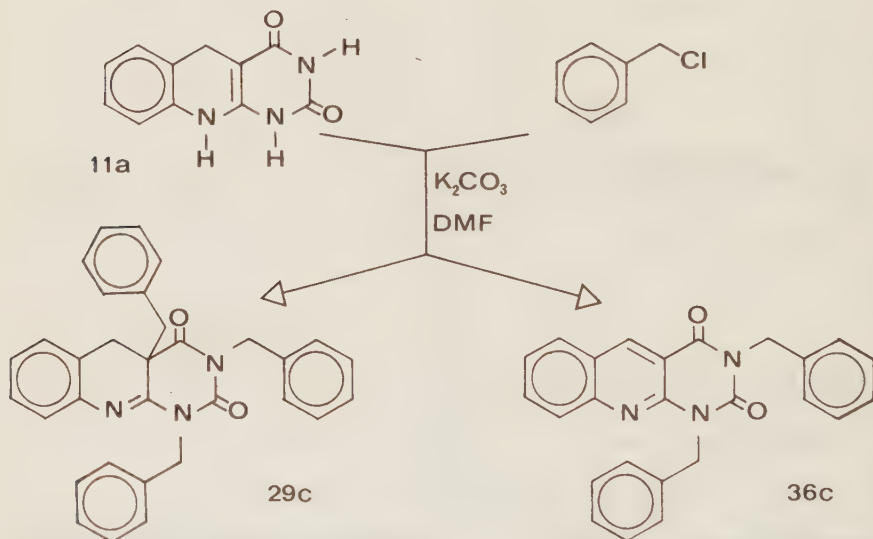


Abb.: 16 ^1H -NMR-Spektrum von **36b** gemessen in CDCl_3

Nach den Erfahrungen mit der Alkyllierung konnte das Reaktionsprodukt der Benzylierung entweder ebenfalls ein dreifach alkyliertes Produkt vom Typ **29c** oder ein am N(1) und N(3) benzyliertes und dehydriertes System der Struktur **36c** sein.



Das NMR-Spektrum der Verbindung **29c** müßte für die Protonen der beiden N-Benzylgruppen je ein Singulett zeigen, während für die Protonen der C(4a)-Benzylgruppe als Nachbargruppe eines Chiralitätszentrums wie bei Verbindung **21** ein AB-System zu erwarten war. Im Falle der Verbindung **36c** sollte das AB-System nicht auftreten, dafür war mit dem Erscheinen eines Singuletts für ein Proton, das Proton am C(5), zu rechnen.

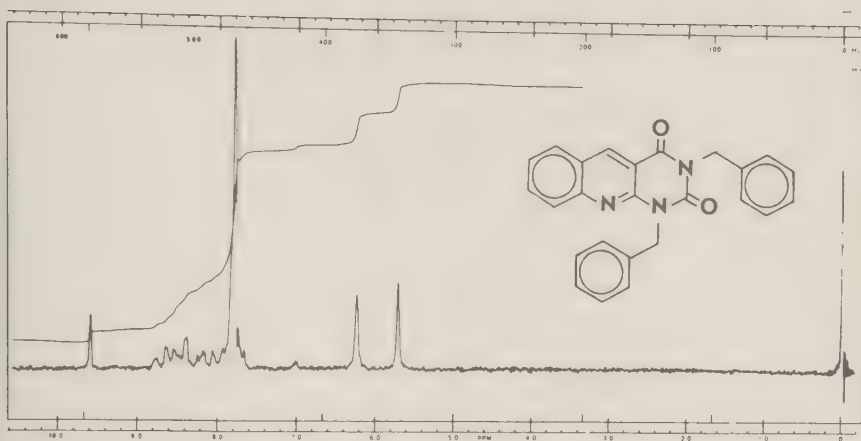
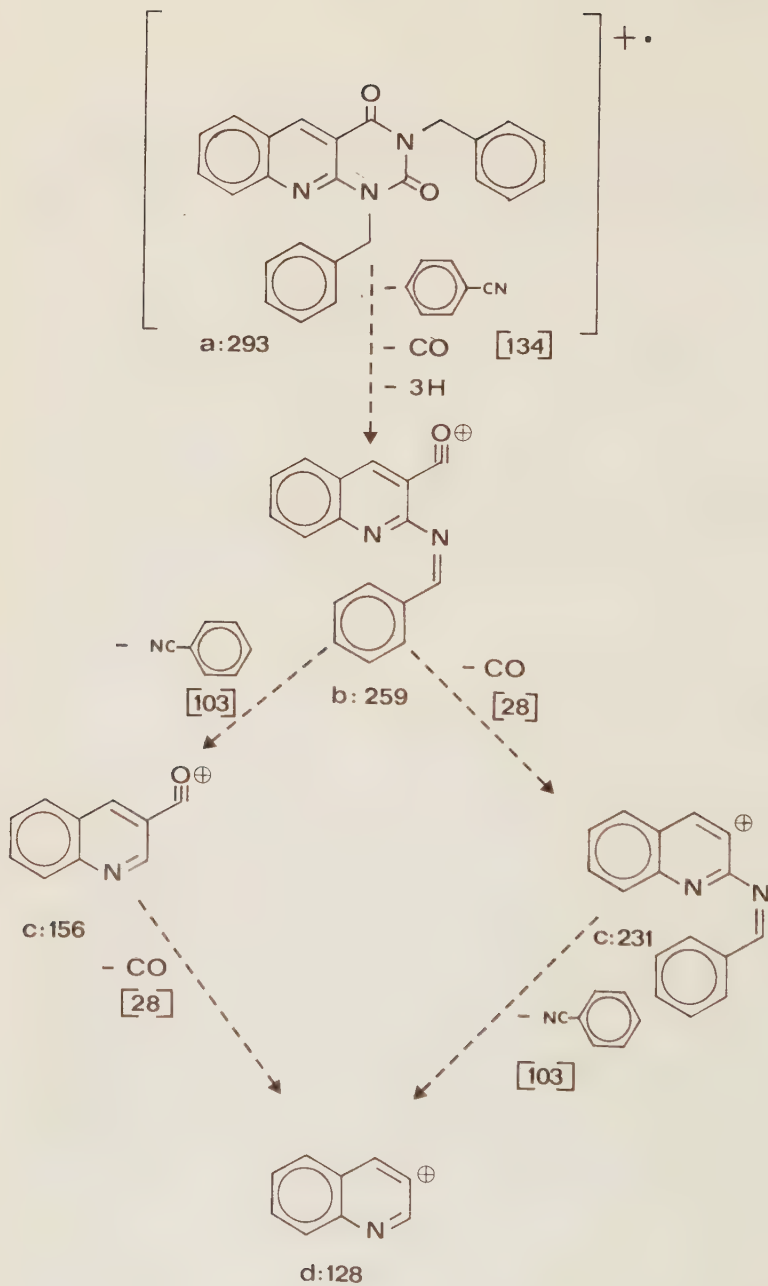


Abb.: 17 NMR-Spektrum von **36c** gemessen in AsCl_3

Wie das NMR-Spektrum in Abb.: 17 zeigt, treten bei $\delta = 5,7$ ppm und $\delta = 6,21$ ppm zwei 2-Protonen-Singulets auf, die den Protonen der beiden N-Benzylgruppen zugeordnet werden müssen, ein Aromaten-Multipllett für 14 Protonen erscheint bei $\delta = 7,62 - 8,83$ ppm und ein 1-Protonen-Singulett bei $\delta = 9,6$ ppm. Wie das NMR-Spektrum beweist, muß es sich um die Verbindung vom Typ **36c** handeln, was das Massenspektrum bestätigt. Der Molpeak erscheint bei $M^+ = 393$ und die Fragmentierung zeigt typische Bruchstücke:



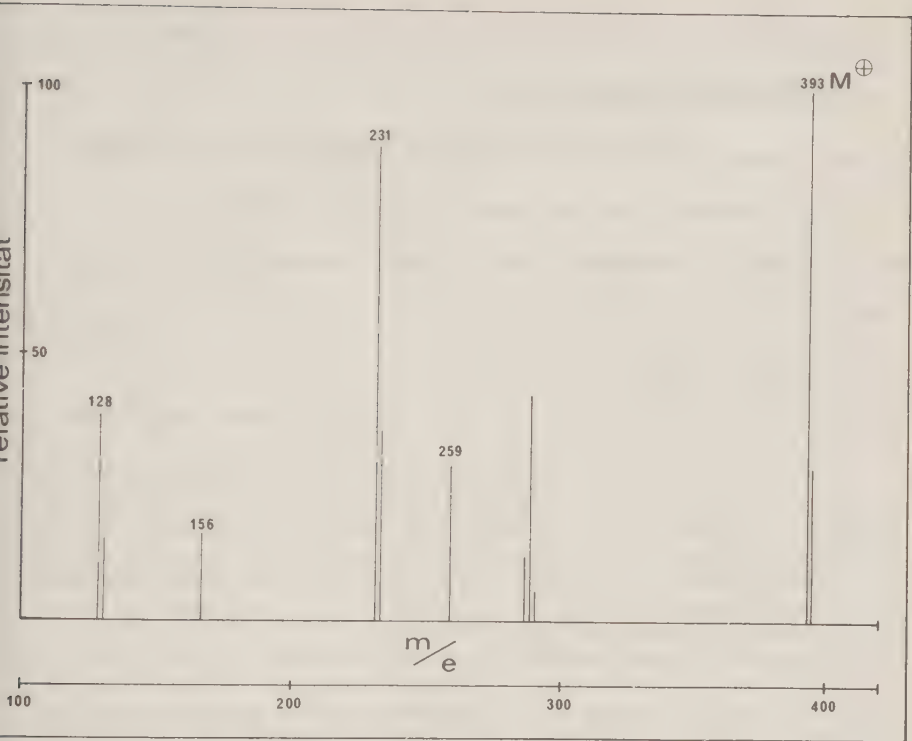


Abb.: 18 Massenspektrum von 36c

Auch bei diesen Alkylierungsreaktionen findet man keine Übereinstimmung mit ähnlichen Alkylierungen an analogen Flavin-Derivaten.

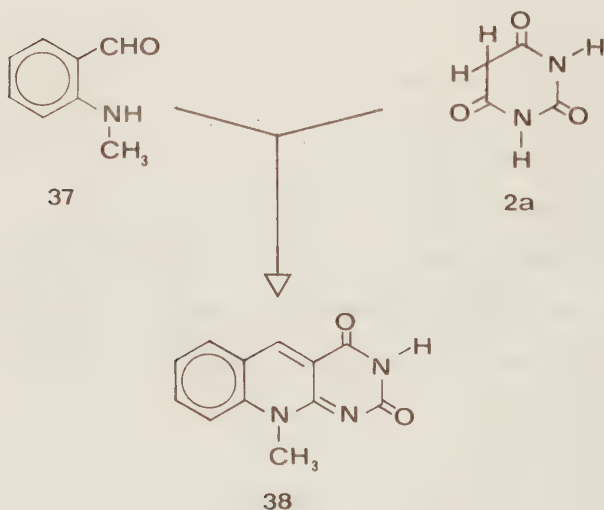
Die Bildung von O-Alkyl-Derivaten, die bei Dihydroflavin-Alkylierungen immer zu isolieren sind, konnte in keinem Fall beobachtet werden. Eben-
sowenig waren N(10)-substituierte Pyrimidodihydrochinoline durch diese
Reaktionen darzustellen.

V. Darstellung von N(10)-substituierten Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten

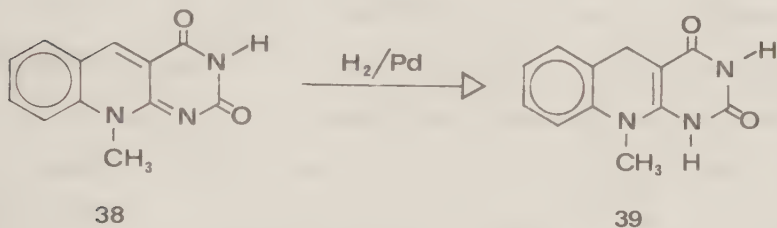
Da durch direkte Alkylierung der Grundkörper keine N(10)-substituierten Pyrimidodihydrochinolin-Derivate dargestellt werden konnten, wurden andere Synthesewege ausgewählt, um zu diesen Verbindungsklassen zu gelangen.

V.1. Darstellung von 10-Methyl-Derivaten

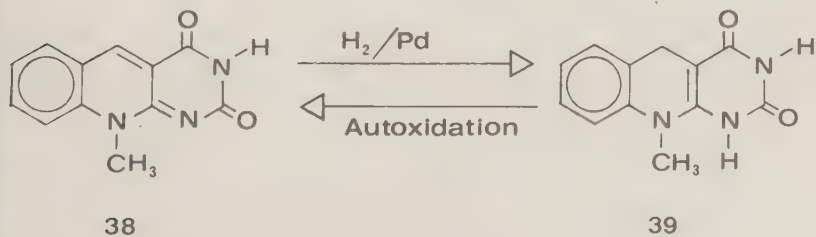
Als mögliches Ausgangsprodukt bot sich das von O'BRIEN, WEINSTOCK und CHENG beschriebene 2,4-Dioxo-10-methyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin (**38**) an ³⁷⁾. Dieses wurde nach der angegebenen Methode aus N-Methylantranilaldehyd (**37**) und Barbitursäure (**2a**) durch rückfließendes Erhitzen in wässriger Lösung hergestellt.



Durch Hydrieren des Pyrimidochinolin-Derivats **38** sollte nach den Erfahrungen mit den beschriebenen Pyrimidochinolinen **17a** und **17b** das entsprechende Pyrimidodihydrochinolin-Derivat entstehen.



38 wurde in Dimethylformamid unter Zusatz von Palladium/Kohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme bei Raumtemperatur hydriert, wobei sich die Farbe der Lösung von tiefgelb nach hellgelb änderte, was zusammen mit dem Wasserstoffverbrauch auf eine erfolgte Hydrierung hindeutete. Jedoch schon beim Abfiltrieren des Katalysators vertiefte sich die Farbe wieder und nach dem Einengen der Lösung unter schonenden Bedingungen im Vacuum blieb eine kräftig gelb gefärbte Substanz zurück, die in allen Einzelheiten der Ausgangsverbindung entsprach. Das gewünschte Pyrimidodihydrochinolin-Derivat war nicht zu isolieren, durch Autoxidation mußte wieder **38** entstanden sein.

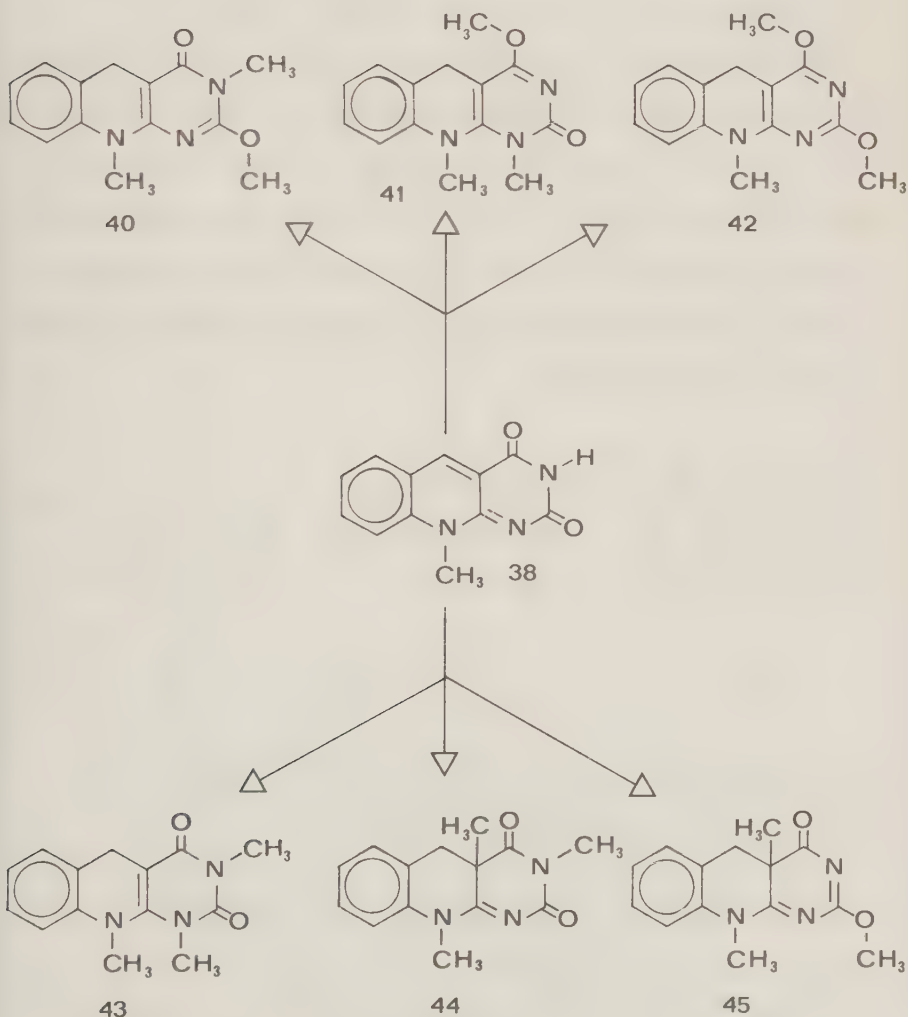


Um diese Autoxidation zu verhindern, wurde versucht, das Pyrimidodihydrochinolin-Derivat **39** durch Methylierung noch in der Wasserstoffatmosphäre in ein stabileres Derivat zu überführen. Dazu wurde **38** in Dimethylformamid gelöst, mit Palladium/Kohle als Katalysator und mit einem Überschuß an trockenem Kaliumkarbonat versetzt. Diese Mischung wurde bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert und noch unter den Hydrierbedingungen wurde ein hoher Überschuß von Dimethylsulfat zugegeben. Nach eintägiger Reaktionszeit in der Wasserstoffatmosphäre war die Lösung schwach gelb, beim Aufarbeiten trat auch hier wieder Farbvertiefung ein. Das Rohprodukt zeigte im DC drei Flecke, von denen keiner mehr dem Ausgangsprodukt entsprach. Diese Substanzen ließen sich durch fraktionierte Kristallisation trennen und durch ihre Spektren und analytischen Daten identifizieren.

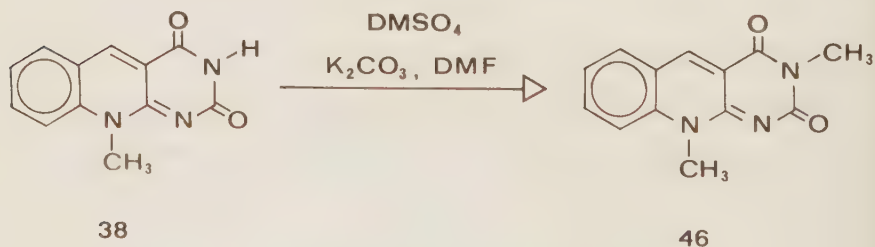
Es konnten nach Überlegungen und Erfahrungen mit vergleichbaren Flavin-Derivaten eine N-disubstituierte, eine O-disubstituierte, zwei O,N-substituierte, eine C(4a),N-substituierte und eine C(4a),O-substituierte Verbindung entstanden sein.

Mögliche Reaktionsprodukte der reduktiven Alkylierung von **38** mit

Dimethylsulfat in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumkarbonat :



Die drei isolierten Alkylierungsprodukte unterschieden sich in ihren Spektren und in ihrer elementaren Zusammensetzung. Eine der drei Verbindungen wies eine mit dem Ausgangsmaterial identische Absorption auf und aus ihrem Massenspektrum war zu entnehmen, daß es sich um ein dimethyliertes und nicht hydriertes Produkt handeln mußte, während die beiden anderen Substanzen massenspektroskopisch als Trimethylverbindungen identifiziert wurden. Daraus ließ sich schließen, daß im ersten Fall eine Methylierung nur am N(3) stattgefunden haben konnte. Durch Umsetzung von **38** unter nicht-reduktiven Bedingungen sollte daher eine mit dieser Dimethylverbindung identische Substanz entstehen, was experimentell bestätigt werden konnte:



Das Massenspektrum zeigte neben dem gleichen Molpeak $M^+ = 241$ auch in der Fragmentierung Übereinstimmung:

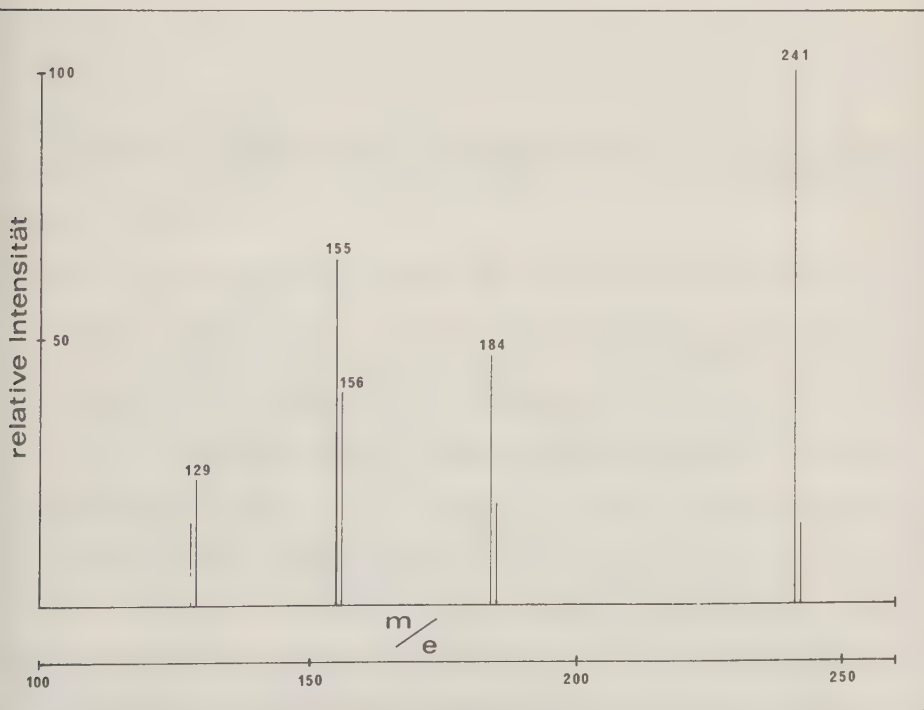
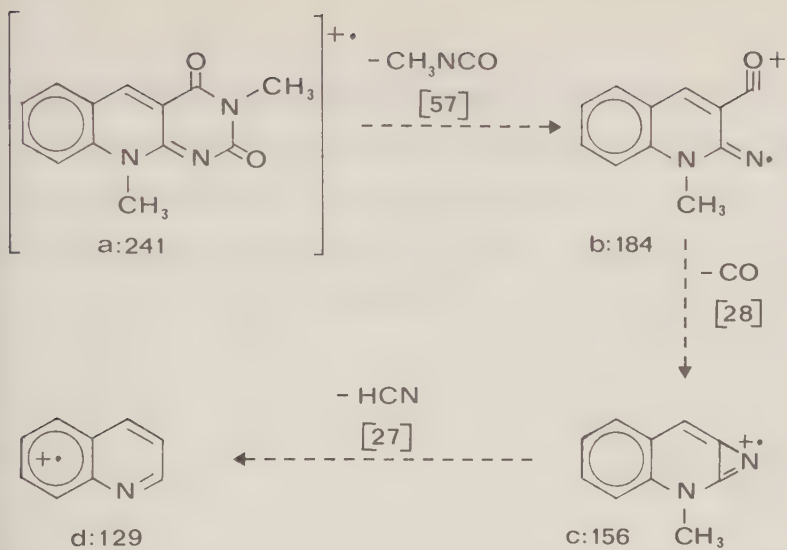


Abb.: 19 Massenspektrum von 46

Im NMR-Spektrum von **46** gemessen in CF_3COOH traten für die beiden N-Methylgruppen zwei 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 3,61$ ppm und $\delta = 4,51$ ppm auf. Der Aromat bildete ein 4-Protonen-Multiplett im Bereich von $\delta = 7,83 - 8,56$ ppm und das Methinproton am C(5) erschien als 1-Protonen-Singulett bei $\delta = 9,75$ ppm.

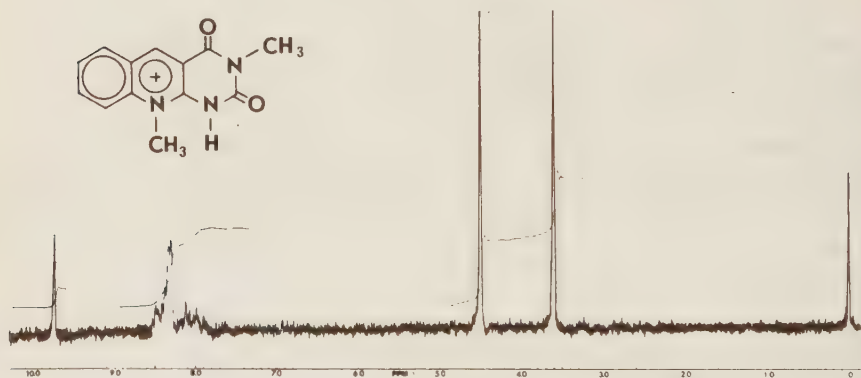


Abb.: 20 NMR-Spektrum von **46** gemessen in CF_3COOH

Bei den Trimethylverbindungen konnte es sich um die Substanzen **40** - **45** handeln. Durch vergleichende spektroskopische Untersuchungen und unter Berücksichtigung der analogen Alkylierungsreaktionen in der Dihydroflavin-Reihe konnte das Vorliegen von **41** sicher ausgeschlossen werden, eine Zuordnung zu den übrigen Strukturen sollte durch die NMR- und IR-Spektren erfolgen können.

Ein NMR-Spektrum zeigte drei 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 3,37$ ppm, $\delta = 3,43$ ppm und $\delta = 4,02$ ppm als die Signale der drei Me-

thylgruppen. Ein 2-Protonen-Singulett für die Methylengruppe in 5-Stellung erschien bei $\delta = 3,91$ ppm und der Aromat bildete ein 4-Protonen-Multipllett von $\delta = 6,77 - 7,25$ ppm.

Wegen der Ähnlichkeit der N-CH₃- und O-CH₃-Gruppen im NMR-Spektrum konnte keine eindeutige Entscheidung über die Struktur erfolgen.

Mit Hilfe der IR-Spektren mußte es jedoch möglich sein, Iminoläther-Strukturen von Ketopyrimidin-Strukturen zu unterscheiden.

Bei allen Vergleichsverbindungen traten für die 2-CO- und 4-CO-Gruppen deutliche Signale in Form ausgeprägter Banden um 1700 cm^{-1}

auf (s. Tabelle III, S.90). Diese Banden fielen bei einigen Ver-

bindungen zu einem Signal zusammen. Für entstandene C-O-C-Bindun-

gen durch O-Methylierungen mußten im Bereich von 1100 cm^{-1} neue

Absorptionen auftreten, wie für entsprechende Dihydroflavin-Derivate beschrieben wurde ⁴⁷⁾.

In einem IR-Spektrum trat bei 1695 cm^{-1} eine mittelstarke Bande auf,

die darauf schließen ließ, daß wenigstens noch eine Carbonylgruppe vor-

handen sein mußte. Gleichzeitig wurde aber bei 1098 cm^{-1} ein inten-

sives Signal registriert, was auf eine neu entstandene C-O-C-Bindung

zurückgeführt wurde.

Aufgrund dieses Spektrums konnten die Strukturen 42 - 45 ausge-

schlossen werden. Das beschriebene NMR-Spektrum schloß die Ver-

bindungen 44 und 45 ebenfalls aus, da kein Signal für eine C-Methylgruppe

auftrat. Da auch bei den Alkylierungsreaktionen an 10-methylierten Dihydrofla-

vinen wegen der sterischen Hinderung der Methylgruppen am N(1) und N(10) nie 1,10-Methylderivate auftraten, mußte diesem Produkt die Struktur **40** zugeordnet werden.

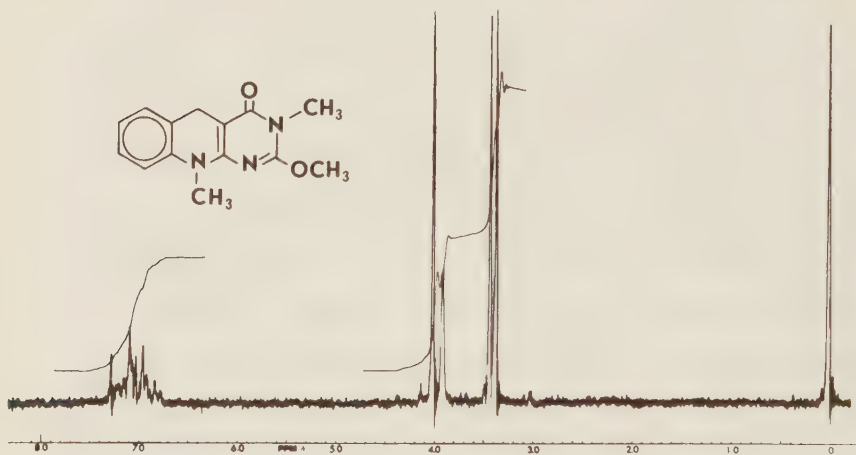


Abb.: 21 NMR-Spektrum von **40** gemessen in CDCl_3

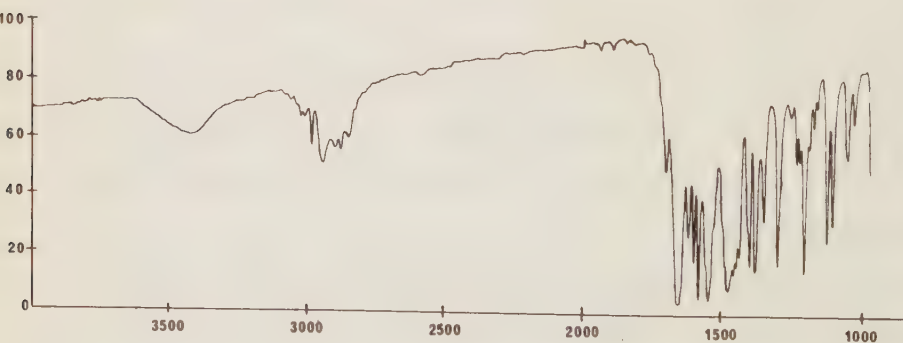
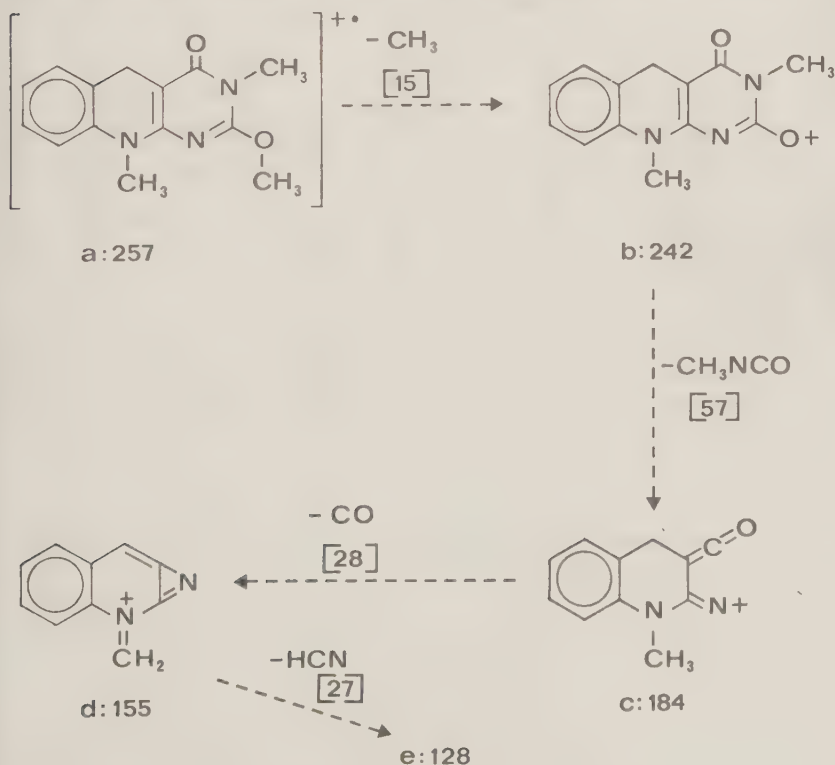


Abb.: 22 IR-Spektrum von **40** gemessen in KBr

Neben dem Molpeak $M^+ = 257$ traten im Massenspektrum von **40** typische Bruchstücke auf. Im Gegensatz zu den bekannten Fragmentierungen von N-CH₃-Verbindungen trat eine Masse von 242 auf, was auf die Abspaltung einer sehr labilen Methylgruppe, nämlich der O-CH₃-Gruppe in 2-Stellung, hinvies. Die weitere Fragmentierung verlief nach bekannter Art. Ein deutliches Signal bei der Masse 185 (242 - 57) war auf die Eliminierung eines Methylisocyanats aus dem ersten Fragment (242) zurückzuführen. Dieses Bruchstück ist als weiterer Beweis für das Vorhandensein einer Methylgruppe am N(3) des Pyrimidinsystems anzusehen.



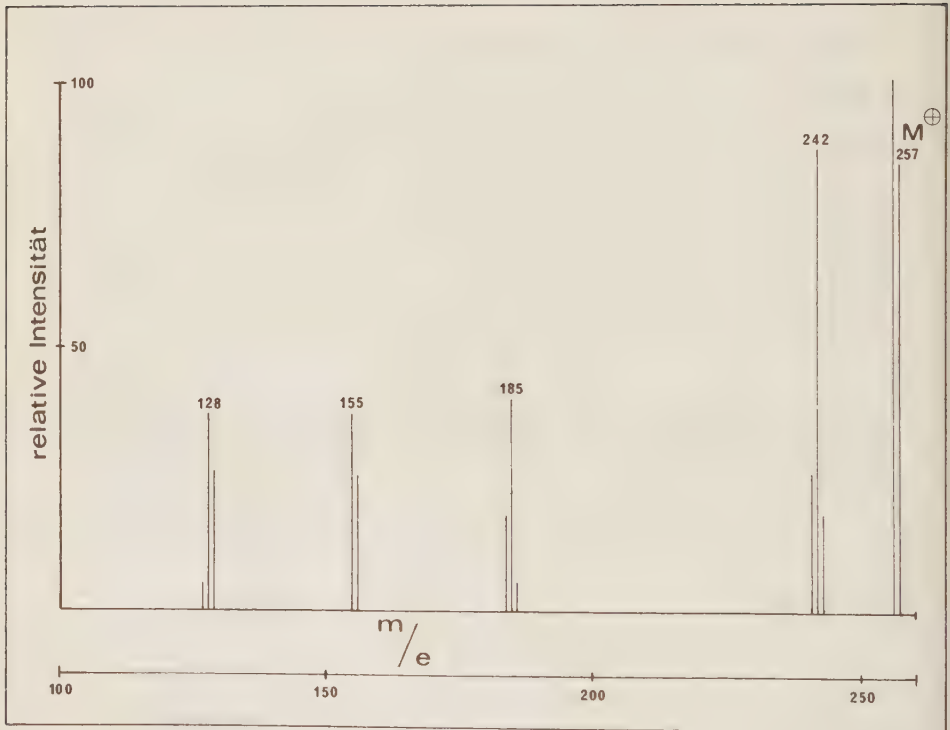


Abb.: 23 Massenspektrum von 40

Für die zweite Trimethylverbindung kamen nun noch die Strukturen **41** - **45** in Frage. Das NMR-Spektrum ließ erkennen, daß auch hier keine C(4a)-Methylierung stattgefunden haben konnte, wie der Vergleich mit dem Spektrum von **20** zeigte, denn bei dieser Substanz wird die C(4a)-Methylgruppe bei $\delta = 1,33$ ppm registriert. Daher war nur noch mit den Verbindungen **41** - **43** zu rechnen. Auch in diesem Fall erlaubte das IR-Spektrum der Verbindung eine eindeutige Strukturzuordnung, da für die 2- und die 4-CO-Gruppe keine Signale mehr auftraten und dafür bei 1074 cm^{-1} und 1092 cm^{-1} zwei intensive Banden registriert wurden, was die zweifache O-Alkylierung bewies.

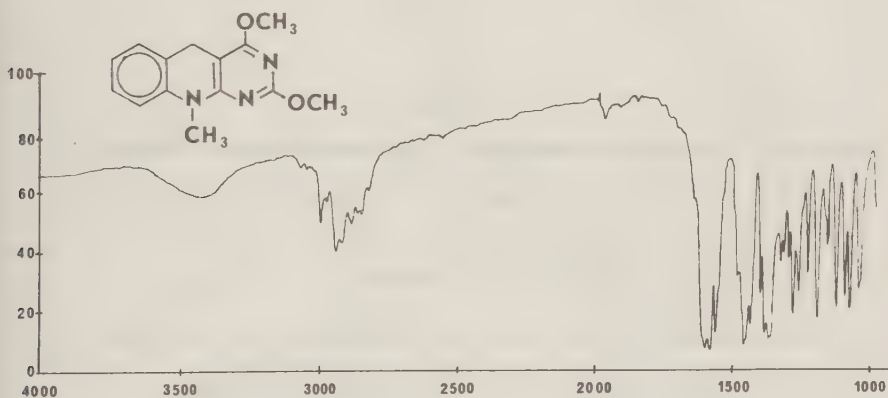


Abb.: **24** IR-Spektrum von **42** gemessen in KBr

Das NMR-Spektrum von **42** zeigte drei 3-Protonen-Singulets bei

$\delta = 3,5$ ppm, $\delta = 3,96$ ppm und $\delta = 3,99$ ppm. Das Singu-

lett für die Protonen der Methylengruppe in 5-Stellung wurde bei

$\delta = 3,91$ ppm und das 4-Protonen-Multipllett des Aromaten bei

$\delta = 6,74 - 7,26$ ppm registriert.

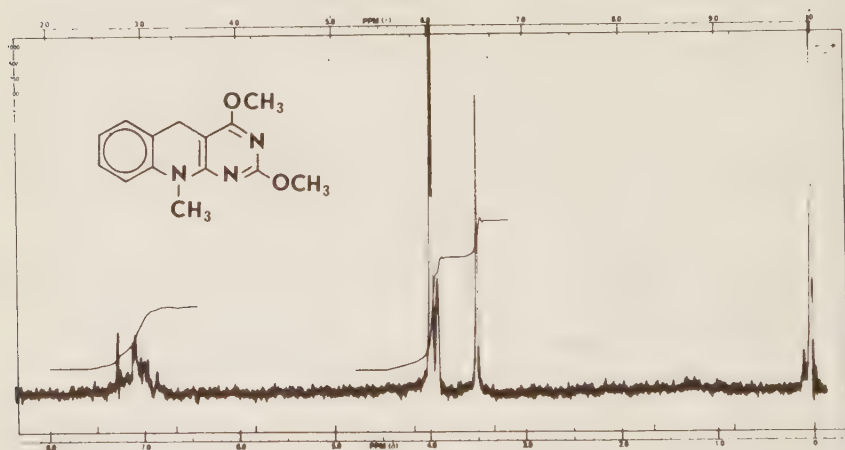
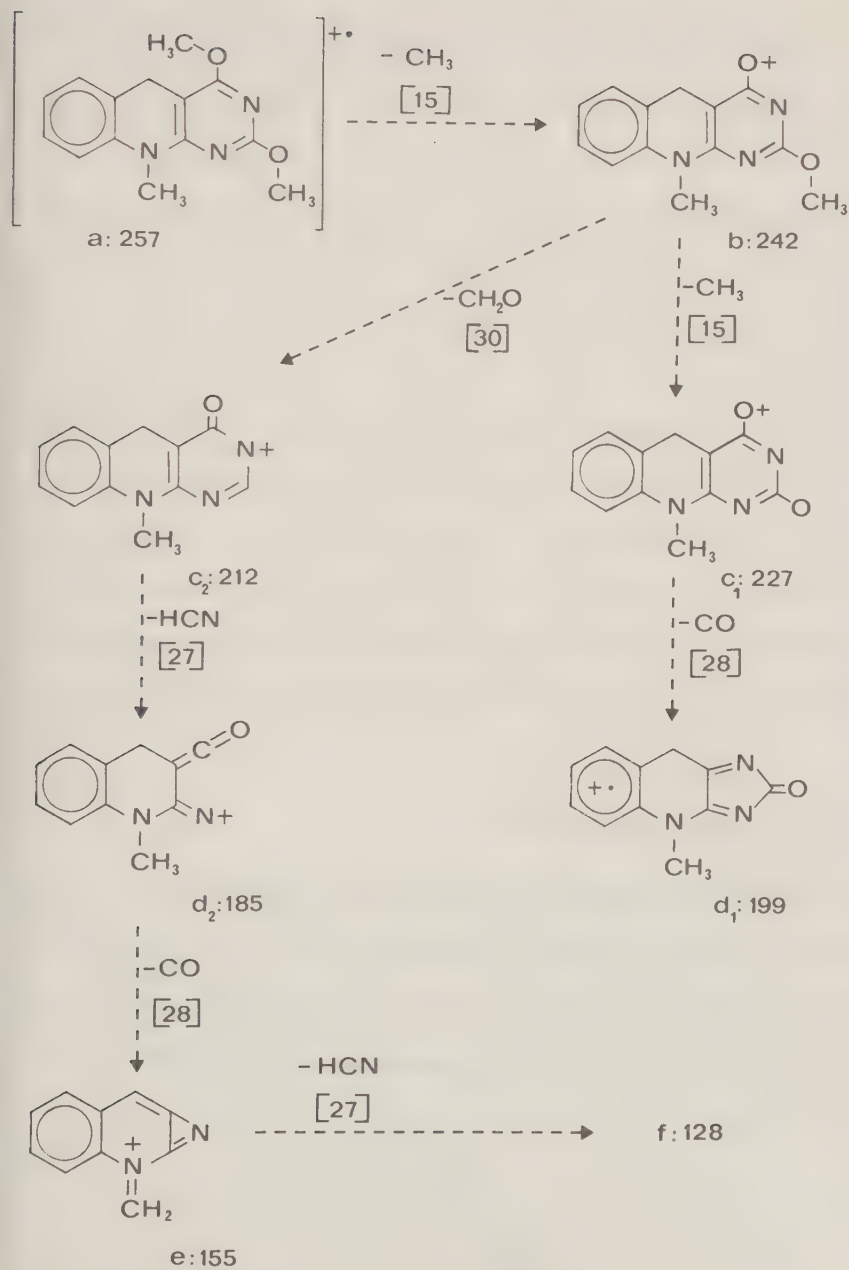


Abb.: 25 NMR-Spektrum von **42** gemessen in CDCl_3

Im Massenspektrum von **42** war eine charakteristische Fragmentierung für die Di-Iminoläther-Struktur zu erkennen. Es traten nämlich nicht wie bei Ketopyrimidinen Fragmente von Isocyanat bzw. Methylisocyanat auf, sondern neben der O-Demethylierung ($M - 15$, $M - 30$) findet man eine Abspaltung von Formaldehyd, die für entsprechende Phenoläther beschrieben wurde^{48,49}.



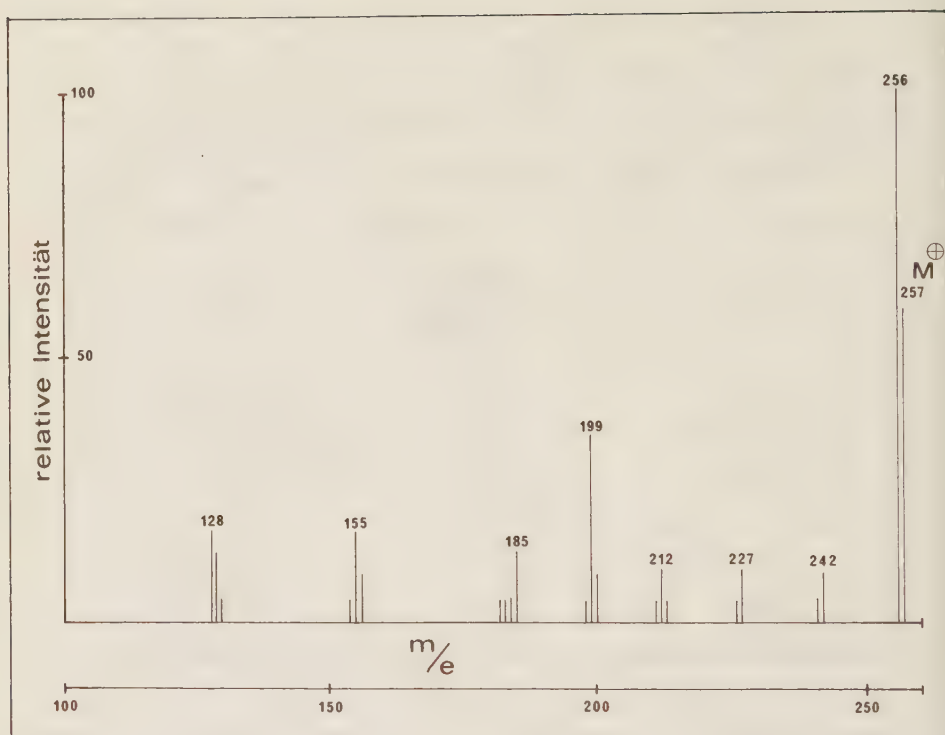
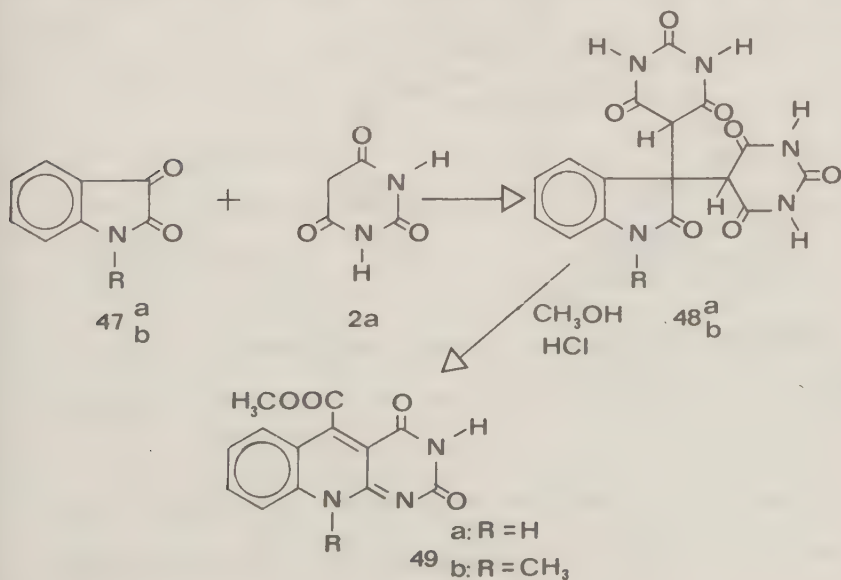


Abb.: 26 Massenspektrum von 42

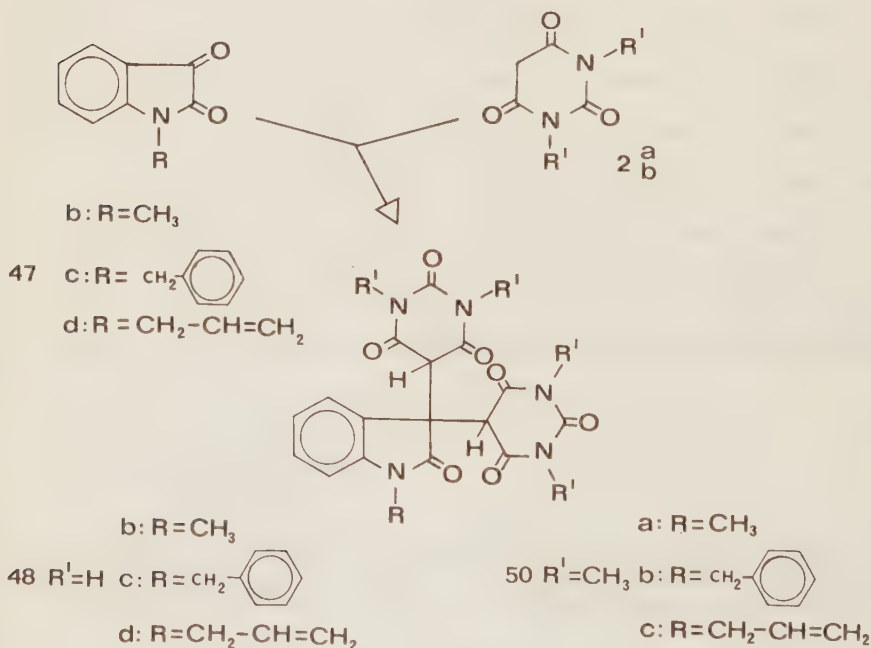
Diese Alkylierungsreaktionen wiesen Ähnlichkeiten mit den von HEMMERICH und Mitarb. beschriebenen Methylierungen am 5-Acetyl-leukolumiflavin auf ⁴⁷⁾. Erstmals waren ein O,N-Methyl- und ein O,O-Methyl-Derivat entstanden, die den vergleichbaren Dihydroflavin-Verbindungen entsprachen.

V.2. Darstellung von N(10)-alkylierten Pyrimidodi-
hydrochinolin-Derivaten aus N-substituierten
Isatinen

Da die Darstellung N-substituierter Anthranilaldehyde nur über umständliche und mit geringer Ausbeute ablaufende Synthesewege möglich war, wurden andere Darstellungsmöglichkeiten von N(10)-alkylierten Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten versucht. Durch Variation einer von KING, KING und THOMPSON angegebenen Methode sollte es gelingen die gewünschten Verbindungen ausgehend von Isatin-Derivaten zu erhalten. Bei der von diesen Autoren beschriebenen Kondensation von Isatin (**47a**) bzw. 1-Methylisatin (**47b**) mit Barbitursäure (**2a**) werden zunächst 3-Bisbarbiturylisatin-Derivate gebildet, deren Umlagerung unter Abspaltung von einem Molekül Barbitursäure 5-Carbalcoxy-substituierte Pyrimidochinoline **49** liefert.³³⁾



Ausgehend von den leicht zugänglichen 1-Alkyl-Isatin-Derivaten **47** wurden durch Reaktion mit Barbitursäure **2a** bzw. 1,3-Dimethylbarbitursäure **2b** im Überschuß analoge Verbindungen zu den von KING u. Mitarb. beschriebenen Bisbarbiturylisatinen erhalten. Diese Umsetzungen gelangen durch Erhitzen der Komponenten in einem Gemisch aus verdünnter Essigsäure und Salzsäure.



Durch rückfließendes Erhitzen in Methanol unter Einleiten von Chlorkwasserstoff sollten aus **48b**, **48c** und **48d** 10-substituierte Pyrimidochinolin-Derivate entstehen.

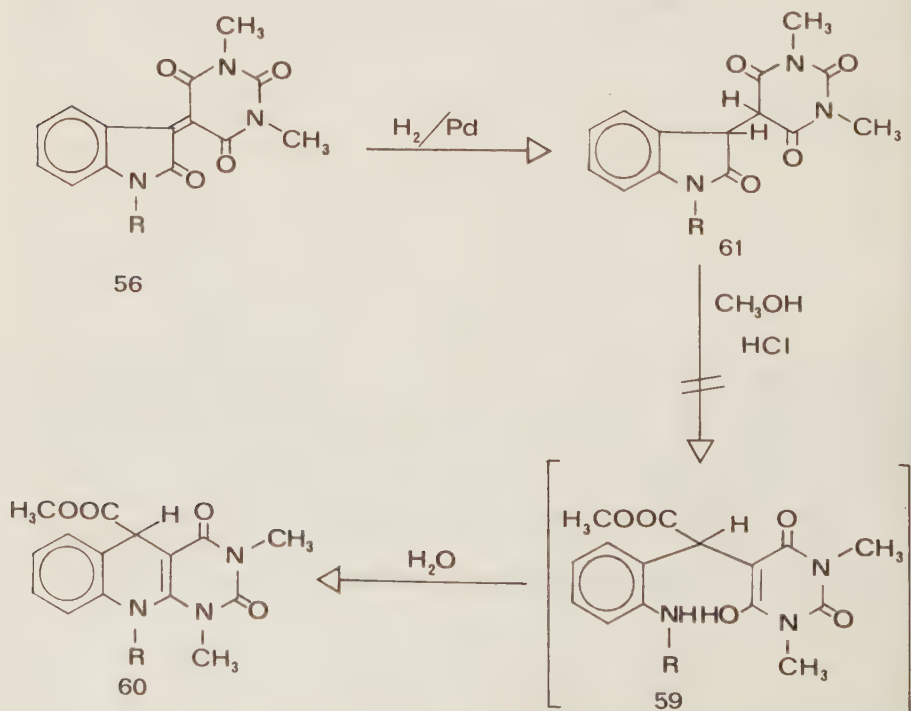
In allen Fällen wurden gelbe Substanzen erhalten, deren spektrale Eigenschaften, Elementaranalysen und Massenspektren mit den Strukturen **49b**

Im Falle der Bisbarbiturylisatine **50a**, **50b** und **50c** war wegen der nicht möglichen Wasserabspaltung aus der ringoffenen Form **58** damit zu rechnen, daß die Reaktion nur bis zur Stufe dieses nicht cyclisierbaren Produkts ablaufen würde. Diese Zwischenstufe sollte jedoch nach katalytischer Hydrierung zu Pyrimidodihydrochinolinen des Typs **60** zu cyclisieren sein - also 5-Deazaanalogen Dihydroflavin-Derivaten.

Der beobachtete Reaktionsverlauf entsprach nicht diesen Erwartungen, vielmehr wurden weiße Verbindungen erhalten, die nur noch ein Molekül Dimethylbarbitursäure enthielten, aber nicht die Struktur **58** aufweisen konnten. Sie wurden als Isatinytiden-Barbitursäure-Derivate **56** identifiziert, deren Entstehung nur dadurch zu erklären ist, daß in diesem Fall ausschließlich eine Dimethylbarbitursäure-Eliminierung abläuft und der Indolinon-Ring in der entstandenen Isatinytiden-Dimethylbarbitursäure nicht mehr alkoholytisch zu **58** aufzuspalten ist. Offenbar erfolgte hier nicht wie bei der Reaktion der Bisbarbituryl-Verbindungen **48b**, **48c** und **48d** zunächst die Alkoholyse zu **51** und anschließend Barbitursäure-Eliminierung. Nur so läßt sich erklären, daß sich die Isatinytiden-Barbitursäuren **53** nicht bilden. Wenn auch in diesem Fall zuerst Barbitursäure-Abspaltung erfolgen würde, müßte eine Alkoholyse des Indolinonsystems möglich sein. Auffallend war darüberhinaus die unterschiedliche Reaktionsdauer der beiden Umsetzungen: während die Reaktion von **48b**, **48c** und **48d** zu den Pyrimidochinolinen **49b**, **54** und **55** in ca. 5 Stunden beendet war, erforderte die Bildung von **56** rückfließendes

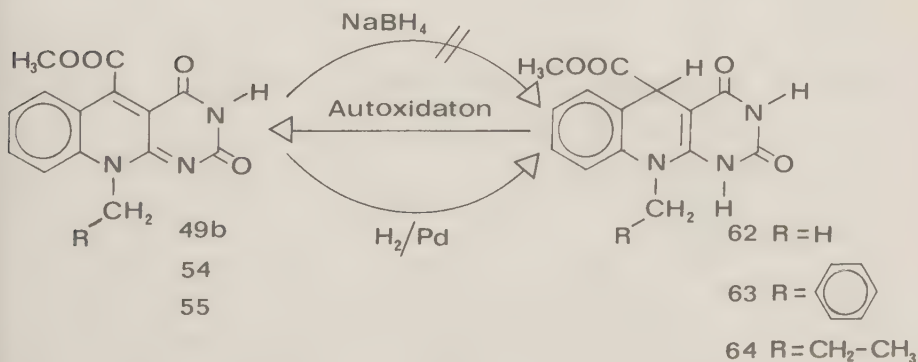
Wie die Erfahrung zeigte, ist eine Isolierung der Bisbarbiturylisatine nicht erforderlich, vielmehr bilden sich die Pyrimidochinoline **49 b**, **54** und **55** beim rückfließenden Erhitzen von N-Alkylisatinen mit Barbitursäure im Überschuß in methanolischer Lösung unter Einleiten von Chlorwasserstoff. Auf gleichem Weg gelangt man zu den genannten Isatinylden-Barbitursäuren **56** bei der Verwendung von 1,3-Dimethylbarbitursäure.

Da es nicht möglich war, den Indolinon-Ring dieser Verbindungen alkoholisch zu öffnen, sollte versucht werden nach Hydrierung der Doppelbindung die entstehenden Isatinyl-Barbitursäuren durch rückfließendes Erhitzen in methanolischer Salzsäure in die gewünschten Pyrimidodihydrochinolin-Derivate zu überführen.



Zwar gelang die Hydrierung der Isatinylden-Barbitursäuren vom Typ **56** zu **61** , aber auch diese Verbindungen ließen sich nicht zu den entsprechenden Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten **60** umlagern.

Ein anderer Weg zur Darstellung von 5-Carballoxy-10-alkyl-pyrimidodihydrochinolinen sollte über die Pyrimidochinolin-Derivate **49b** , **54** und **55** führen. Wie die bereits untersuchten Pyrimidochinoline **17a** , **17b** und **38** mußten auch die Verbindungen **49b** , **54** und **55** durch Reduktion in Pyrimidodihydrochinoline zu überführen sein. Die Umsetzung mit Natrium-tetraborhydrid war nicht erfolgreich, dagegen führte die Hydrierung mit Palladium/Kohle als Katalysator in Dimethylformamid zu den gewünschten Verbindungen. Ähnlich wie bei den 5-unsubstituierten Pyrimidodihydrochinolinen wurde auch hier eine hohe Tendenz zu Autoxidationsreaktionen beobachtet: die kräftig gelb gefärbten Lösungen der Pyrimidochinoline **49b** , **54** und **55** nahmen die berechnete Menge Wasserstoff auf und entfärbten sich dabei weitgehend. Schon beim Aufarbeiten trat wieder Farbvertiefung ein und der Hauptbestandteil des isolierbaren Produkts bestand aus der Ausgangsverbindung.



Trotz dieser starken Neigung zur Autoxidation gelang es, von reinem **62** ein NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid zu messen. Wie dieses Spektrum (Abb.: **27**) zeigt, treten zwei 3-Protonen-Singuletts für die beiden Methylgruppen bei $\delta = 3,35$ ppm und $\delta = 3,55$ ppm auf. Ein 1-Protonen-Singulett bei $\delta = 4,74$ ppm ist dem isolierten Proton am C(5) zuzuordnen, der Aromatenbereich erstreckt sich von $\delta = 6,92 - 7,4$ ppm als 4-Protonen-Multiplett und ein verbreitertes Signal für zwei Protonen, was mit D_2O austauschbar ist, wird für die beiden Protonen am N(1) und N(3) bei $\delta = 10,3 - 10,6$ ppm registriert.

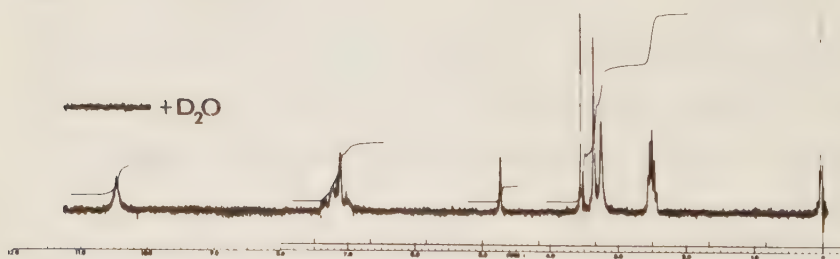
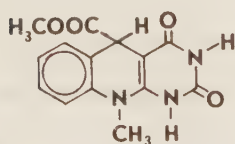
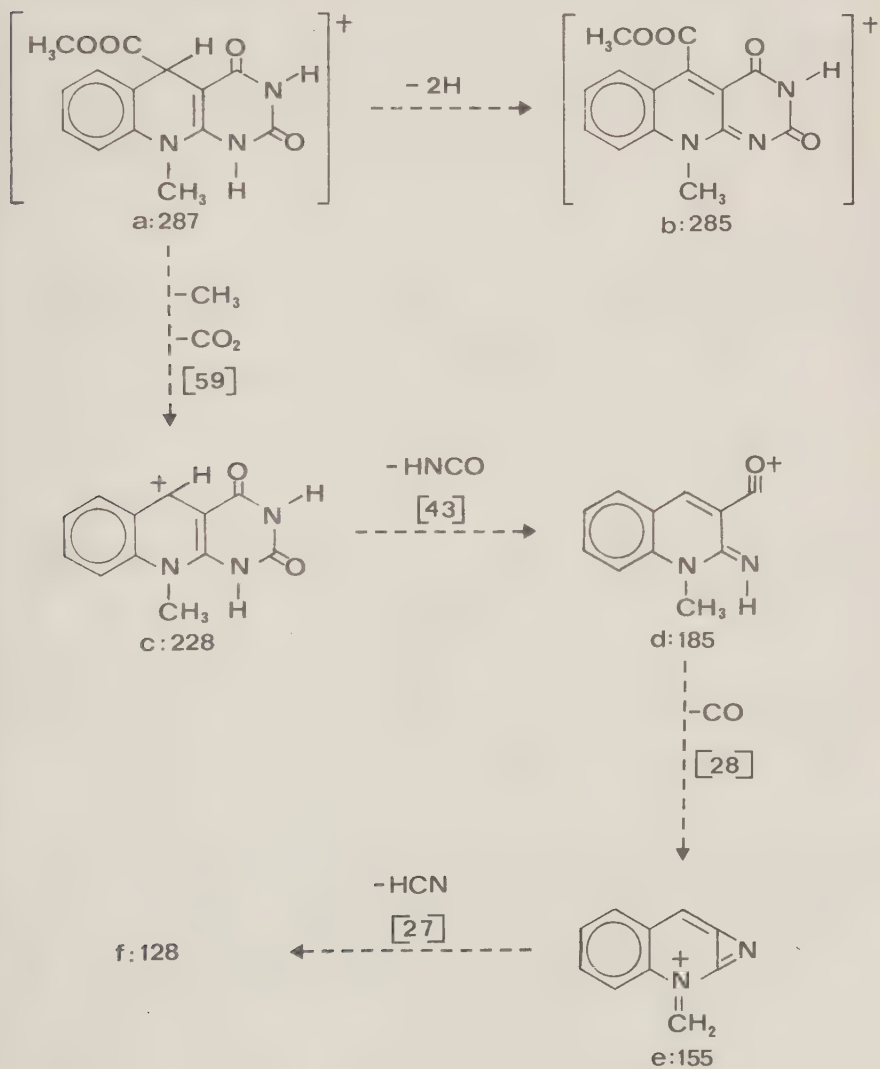


Abb.: **27** NMR-Spektrum von **62** gemessen in DMSO

Auch das Massenspektrum (Molpeak $M^+ = 287$) zeigt die für N(10)-substituierte Diketopyrimidin-Strukturen zu erwartende Fragmentierung ⁴³⁾.



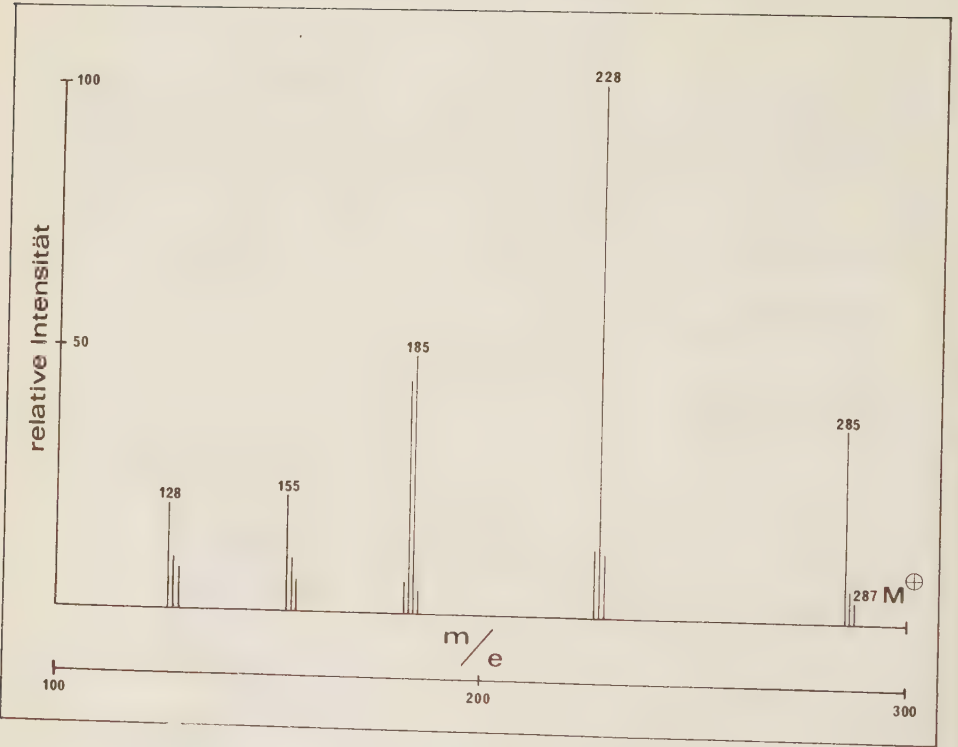
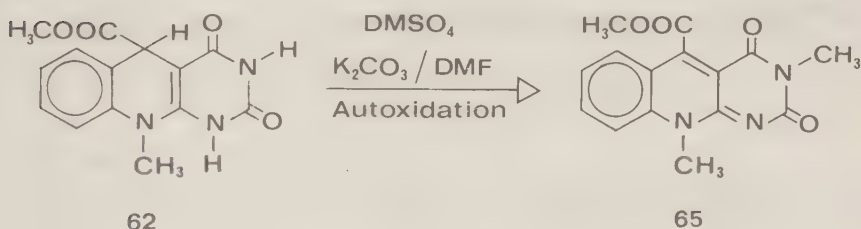


Abb.: 28 Massenspektrum von 62

Methylierung mit Dimethylsulfat unter Zusatz von Kaliumkarbonat in Dimethylformamid von **62** sollte eine Möglichkeit sein, die Dihydrostruktur zu stabilisieren. Obwohl in Stickstoffatmosphäre gearbeitet wurde, färbte sich der Ansatz kräftig gelb, was auf Autoxidation schließen ließ. Der einzigen isolierbaren Substanz wurde nach Spektren und Elementaranalysen die Struktur **65** zugeordnet.



In Analogie zu der auf S. 62 beschriebenen Reaktion sollte die gleiche Verbindung durch direkte Alkylierung von **62** mit Dimethylsulfat unter den dort angegebenen Bedingungen entstehen.

Das NMR-Spektrum von **65** zeigte die gleiche chemische Verschiebung für die Protonen am N(3). In Trifluoressigsäure erschienen die Signale dieser Methylgruppen von **46** und auch von **65** bei $\delta = 3,61$ ppm. Die beiden anderen Methylgruppen wurden ebenfalls als 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 4,36$ ppm und $\delta = 4,58$ ppm registriert, während der Aromat ein 4-Protonen-Multiplett im Bereich von $\delta = 8,08 - 8,62$ ppm bildete.

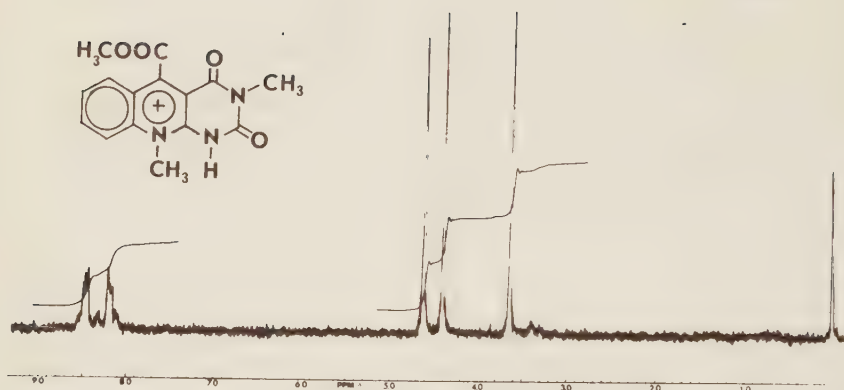
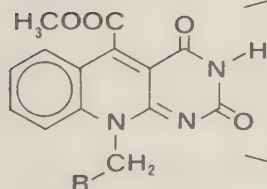
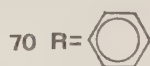
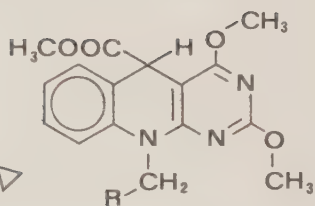
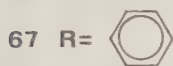
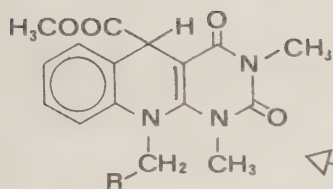


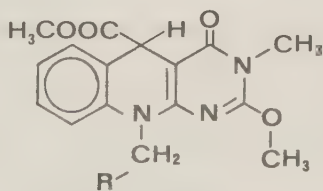
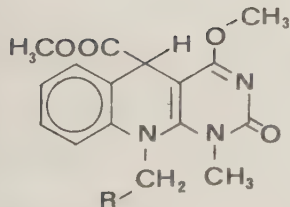
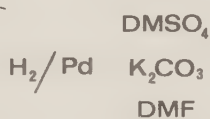
Abb.: **29** NMR-Spektrum von **65** gemessen in CF₃COOH

Um Autoxidationsreaktionen weitgehend zu vermeiden, sollten die Pyrimidochinolin-Derivate **49b**, **54** und **55** nach der bereits beschriebenen Methode nach vorheriger Hydrierung unter Wasserstoff methyliert werden. So gelangte man zu weißen Verbindungen, die relativ stabil und gut zu isolieren waren. Wie bei den vorangegangenen Methylierungen war auch hier wieder mit der Bildung von N,N-, O,N- oder O,O-Alkylderivaten zu rechnen:



54
55

+



Die Bildung der Verbindungen **66** – **68** und **73** war allerdings wieder wegen der sterischen Hinderung der Alkylgruppen am N(1) und N(10) nicht wahrscheinlich.

Aus den Massenspektren ergab sich, daß sowohl die Hydrierung als auch die Methylierung stattgefunden hatte. Auch in den NMR-Spektren wurden deutliche Signale für Methylgruppen registriert.

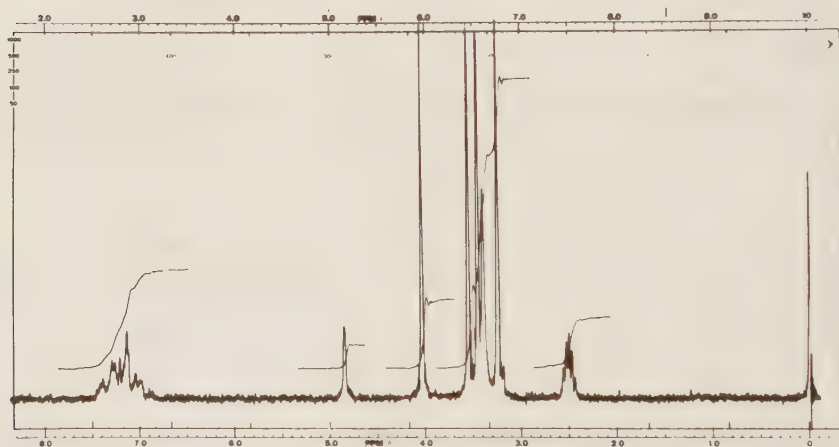


Abb.: **30** NMR-Spektrum des methylierten Hydrierungsprodukts von **49b** gemessen in DMSO

Abb.: **30** zeigt im Spektrum des methylierten Hydrierungsprodukts von **49b** vier 3-Protonen-Singulets für die Methylgruppen bei $\delta = 3,25$ ppm, $\delta = 3,47$ ppm, $\delta = 3,57$ ppm und $\delta = 4,05$ ppm, ein 1-Protonen-Singulett für das isolierte Proton am C(5) bei $\delta = 4,85$ ppm und ein 4-Protonen-Multipllett für den Aromaten bei $\delta = 6,85 - 7,48$ ppm.

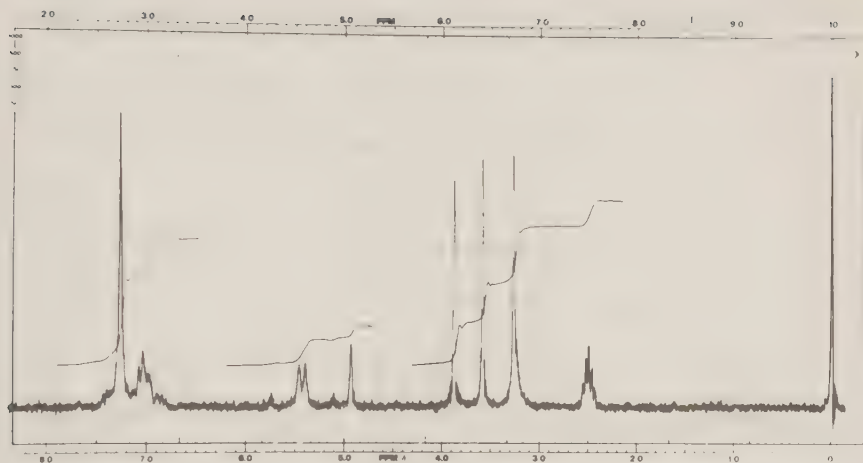


Abb.: 31 NMR-Spektrum des methylierten Hydrierungsprodukts von **54** gemessen in DMSO

Das NMR-Spektrum des methylierten Hydrierungsprodukts von **54** zeigt drei 3-Protonen-Singulets für die Methylgruppen bei $\delta = 3,27$ ppm, $\delta = 3,58$ ppm und $\delta = 3,88$ ppm, ein 1-Protonen-Singulett für das Proton am C(5) bei $\delta = 4,95$ ppm, ein 5-Protonen-Singulett für den einen Aromaten bei $\delta = 7,36$ ppm und für die anderen aromatischen Protonen ein 4-Protonen-Multipllett bei $\delta = 6,8 - 7,15$ ppm. Die Methylengruppe am N(10) wird als AB-System, dessen Zentrum bei $\delta = 5,41$ ppm liegt und dessen Kopplungskonstante $J_{AB} = 16$ Hz beträgt, registriert.

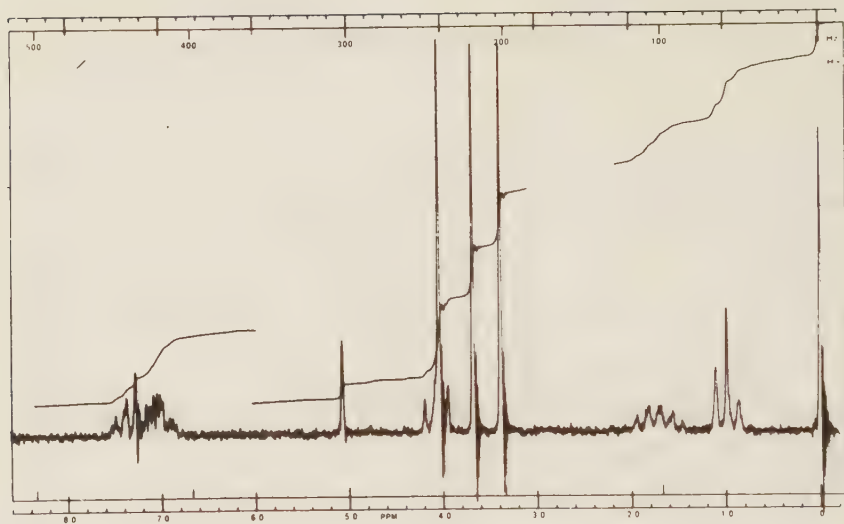
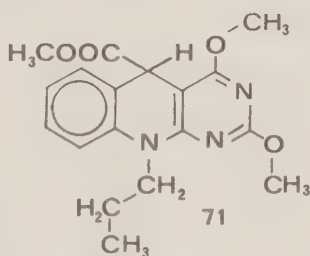
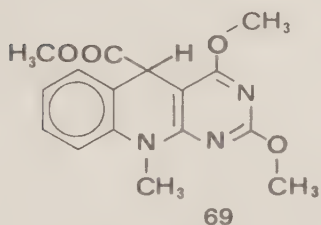


Abb.: 32 NMR-Spektrum des methylierten Hydrierungsprodukts von 55
gemessen in CDCl_3

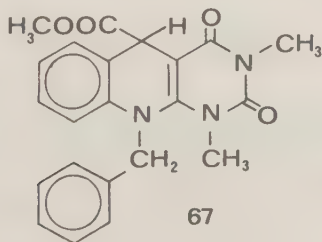
Bei dieser Hydrierung wurde auch die allylische Doppelbindung mthydriert, so zeigt das Spektrum für die endständige Methylgruppe ein 3-Protonen-Triplett bei $\delta = 1,0$ ppm, für die mittelständige Methylengruppe ein 2-Protonen-Multiplett bei $\delta = 1,7$ ppm und für die CH_2 -Gruppe am N(10) ein Triplett, was mit dem Singulett einer Methylgruppe bei $\delta = 4,03$ ppm zusammenfällt. Die beiden anderen CH_3 -Gruppen werden als 3-Protonen-Singuletts bei $\delta = 3,38$ ppm und $\delta = 3,68$ ppm, das Proton in 5-Stellung als 1-Protonen-Singulett bei $\delta = 5,7$ ppm und die aromatischen Protonen als Multiplett im Bereich von $\delta = 6,84 - 7,53$ ppm registriert.

Wie schon aus den NMR-Spektren der Methylierungsprodukte **40** und **42** zu ersehen war, konnten aus deren Daten keine Schlüsse über die Struktur der Methyl-Derivate gezogen werden. Einen entscheidenden Beitrag mußten auch in diesem Fall die IR-Spektren dieser Verbindungen leisten.

Da in den IR-Spektren der Methylierungsprodukte von **49b** und **55** außer der Ester-Carbonylbande keine Carbonylabsorptionen mehr auftraten, wurde diesen beiden Verbindungen eine zum Diiminoläther **42** analoge Struktur zugeordnet:



Dagegen waren im IR-Spektrum der reduktiv methylierten N(10)-Benzylverbindung beide Carbonylschwingungen vorhanden, so daß dieses Derivat am Stickstoff alkyliert sein mußte.



In Tabelle III sind die IR-Daten einiger Vergleichsverbindungen und der Methylierungsprodukte **67** , **69** und **71** zusammengefaßt.

Tabelle III: IR-Spektren von Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten und Vergleichsverbindungen $[\text{cm}^{-1}]$

Verbindung Nr.	4-CO	2-CO	Ester CO	C-O-C*
11b	1705 s	1700 s	-	-
17b	1710 s	1660 s	-	-
20	1721 s	1670 s	-	-
21	1719 s	1671 s	-	-
40	1695 m	-	-	1098 s
42	-	-	-	1092 s 1074 s
45	1690 s	1690 s	-	-
54	1690 s	1690 s	1725 s	1110 m
55	1690 s	1690 s	1730 s	1100 m
65	1695 s	1695 s	1729 s	1090 m
67	1710 s	1694 s	1733 s	1105 m
69	-	-	1730 s	1100 s
71	-	-	1730 s	1100 s

m = mittelstark

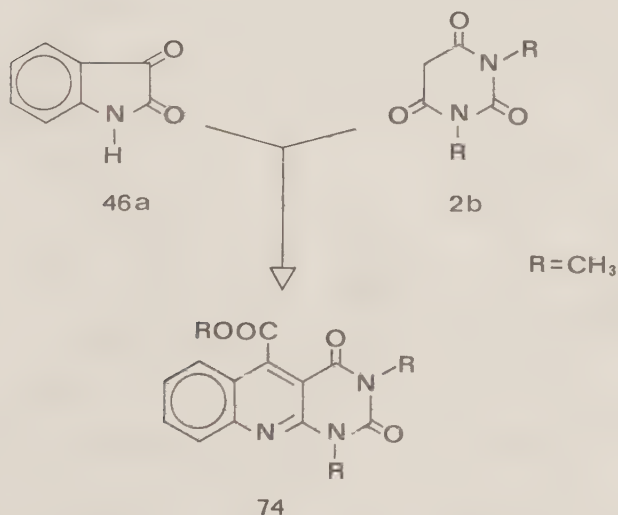
s = stark

} ausgeprägte Bande

* Es werden nur jeweils die stärksten neu auftretenden Banden im Bereich um 1100 cm^{-1} aufgeführt.

VI. Darstellung von 1,3-Dimethyl-pyrimido-[4,5-b]-
dihydrochinolin-5-carbonsäure-methylestern

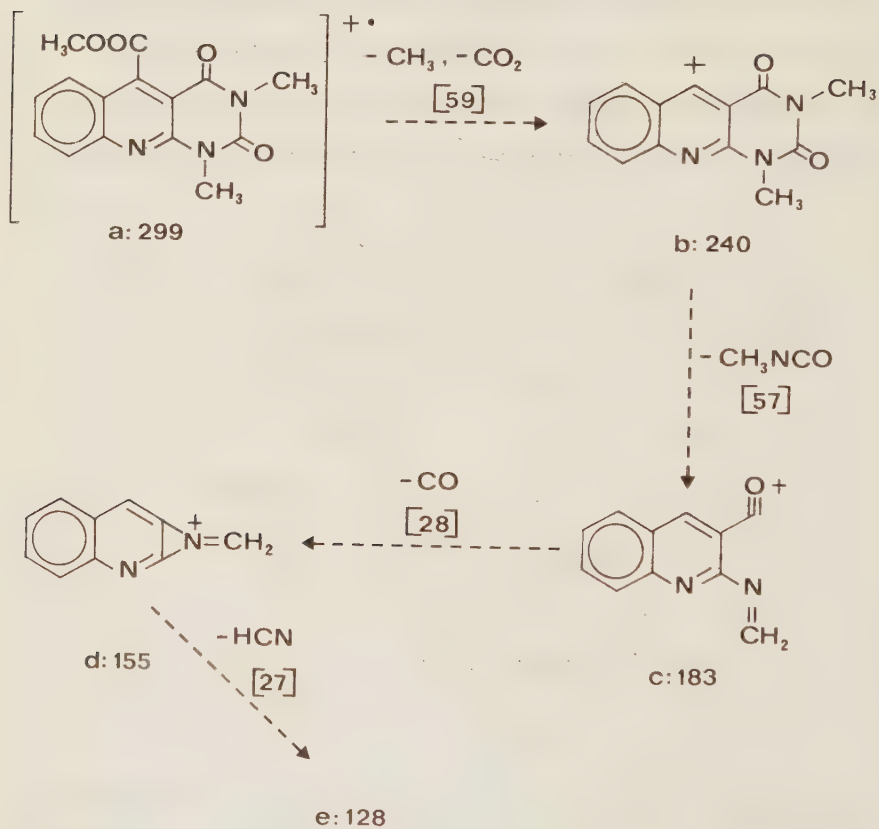
Es schien wünschenswert zu den beschriebenen Methylierungsprodukten Vergleichsverbindungen herzustellen, die durch eindeutige Synthese am N(1) und N(3) durch Methylgruppen substituiert waren. Dazu sollte sich die Umsetzung von Isatin (**46a**) mit 1,3-Dimethylbarbitursäure (**2b**) eignen:



Nach rückfließendem Erhitzen der beiden Komponenten in Methanol, bei gleichzeitigem Einleiten von Chlorwasserstoff, konnte eine leicht gelbe Substanz isoliert werden, die der Struktur **74** nach ihren analytischen Daten und Spektren entsprach.

Im Massenspektrum trat neben dem Molpeak $M^+ = 299$ wieder die ty-

pische Fragmentierung der Ketopyrimidine auf:



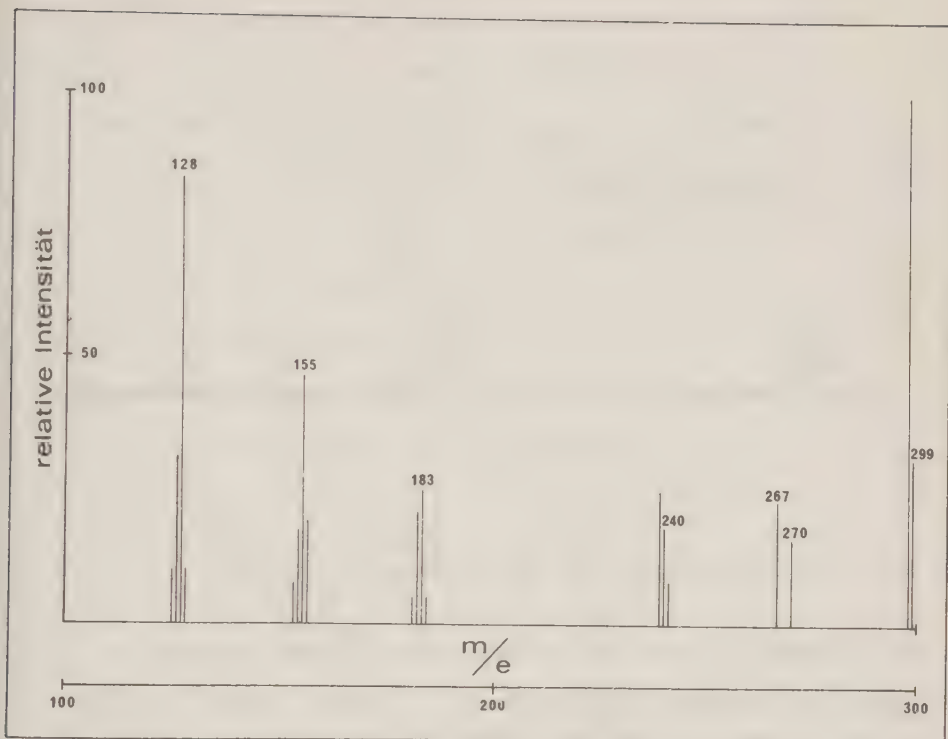


Abb.: **33** Massenspektrum von **74**

Das NMR-Spektrum von **74** gemessen in CF_3COOH zeigte drei 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 3,61$ ppm, $\delta = 4,07$ ppm und $\delta = 4,35$ ppm und ein 4-Protonen-Multipllett für die aromatischen Protonen im Bereich von $\delta = 7,97 - 8,53$ ppm.

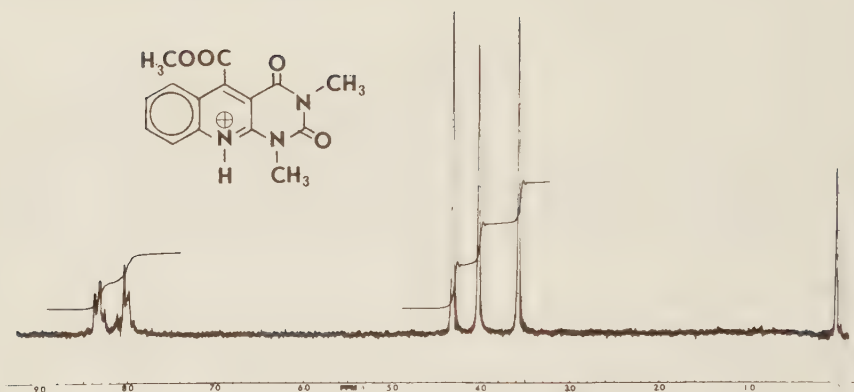
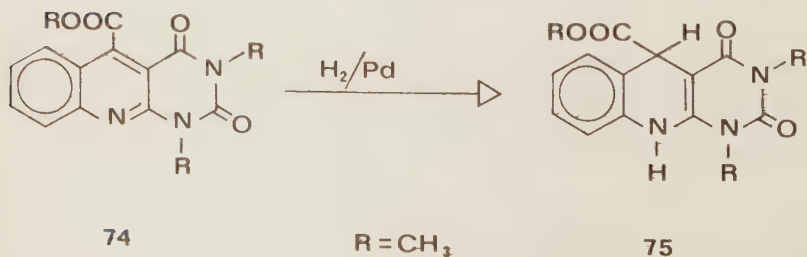


Abb.: 34 NMR-Spektrum von **74** gemessen in CF_3COOH

Durch katalytische Hydrierung sollte das Pyrimidochinolin-Derivat **74** in das Pyrimidodihydrochinolin-Derivat **75** überführt werden. Dazu wurde **74** in Dioxan gelöst und unter Zusatz von Palladium/Kohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das entstandene Produkt entsprach in allen Eigenschaften der vorgeschlagenen Struktur als 5-substituiertes, Pyrimido-5,10-dihydrochinolin **75**.



Die 5,10-Dihydrostruktur von **75** wurde durch NMR- und IR-Spektren bewiesen. Im NMR-Spektrum von **75**, gemessen in Dimethylsulfoxid, trat neben den drei 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 3,17$ ppm, $\delta = 3,48$ ppm und $\delta = 3,58$ ppm, einem 1-Protonen-Singulett für das Proton am C(5) bei $\delta = 4,79$ ppm, dem Aromaten-Multiplett bei $\delta = 6,83 - 7,4$ ppm ein verbreitertes Signal für ein Proton bei $\delta = 9,1$ ppm auf, welches mit D_2O austauschbar war und dem Proton am N(10) zugeordnet werden mußte.

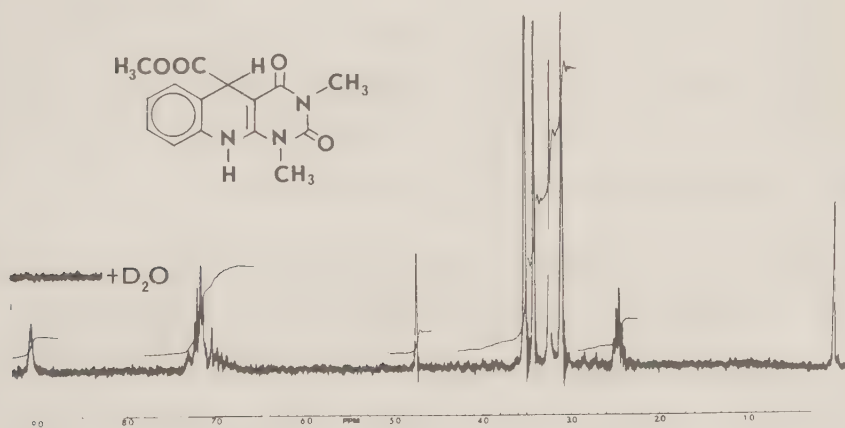


Abb.: 35 NMR-Spektrum von **75** gemessen in DMSO

Auch das IR-Spektrum von **75** bewies diese Struktur durch das Auftreten einer deutlichen NH-Valenzschwingung bei 3320 cm^{-1} (vgl. **11b**)

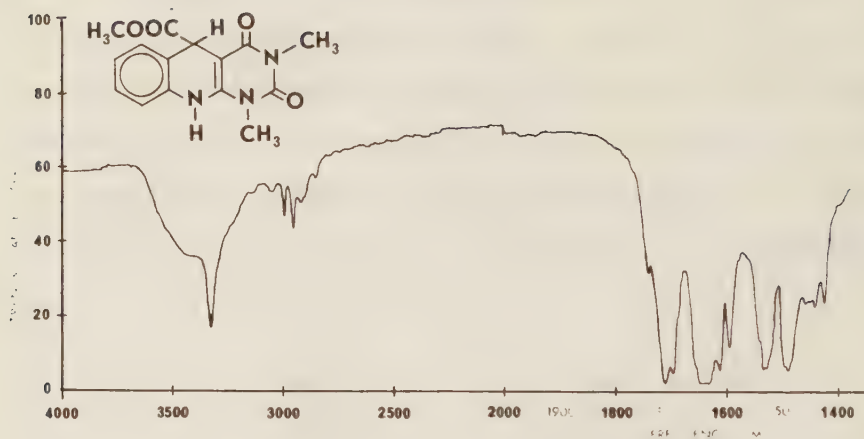


Abb.: 36 IR-Spektrum von 75 gemessen in KBr

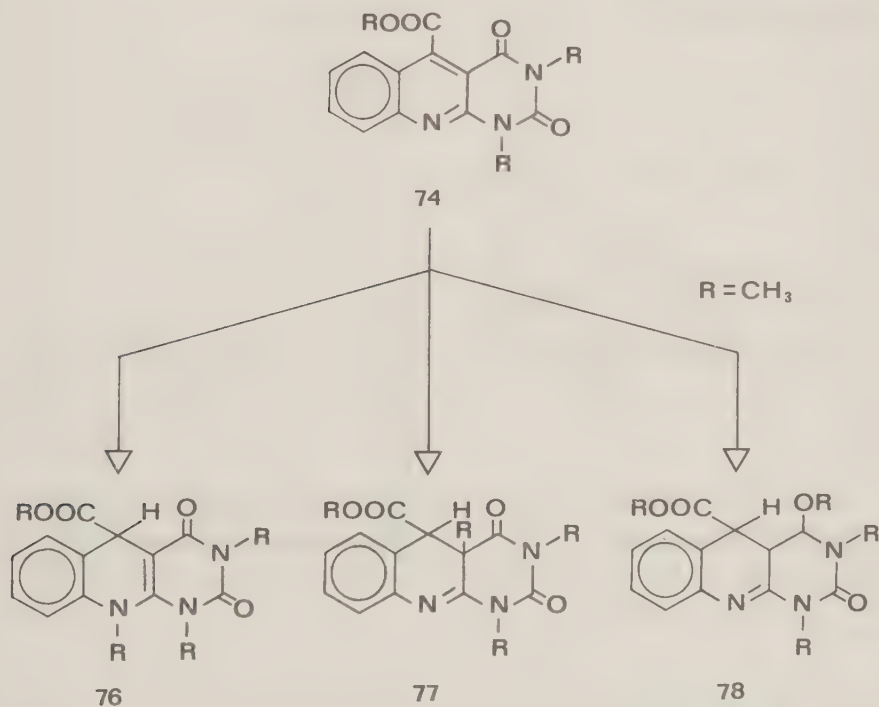
VI.1. Methylierung des 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylesters.

Unter reduktiven Bedingungen wurde 74 mit Dimethylsulfat bei Zusatz von Kaliumkarbonat in Dimethylformamid zur Reaktion gebracht.

Es wurden zwei Reaktionsprodukte isoliert, deren Struktur durch ihre spektralen Daten geklärt werden konnte. Theoretisch möglich war die Bildung von drei Alkylierungsprodukten, einem N(10)-, einem C(4a)- und einem O-Methyl-Derivat. Da bisher in keinem Fall die Entstehung

eines N(10)-alkylierten Produkts beobachtet werden konnte und auch in diesem Fall eine sterische Hinderung durch die Methylgruppe am N(1) gegeben war, sollte das N(10)-Methyl-Derivat **76** auszuschließen sein, eine Annahme, die durch die Spektren der Verbindungen bestätigt wurde.

Mögliche Reaktionsprodukte der reduktiven Methylierung von **74** mit Dimethylsulfat in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumkarbonat:



Aufgrund der Massenspektren, die den Molpeak beider Verbindungen mit $M^+ = 315$ angaben war keine Aussage zu treffen.

Eine C(4a)-Alkylierung sollte durch die NMR-Spektren zu beweisen sein.

Im NMR-Spektrum von **77** tritt ein 3-Protonen-Singulett für die Methylgruppe am C(4a) bei $\delta = 1,37$ ppm auf, im Vergleich dazu erschien das Signal für die C(4a)-Methylgruppe von **20** bei $\delta = 1,33$ ppm. Außerdem werden drei weitere 3-Protonen-Singulets bei $\delta = 3,33$ ppm, $\delta = 3,55$ ppm und $\delta = 3,58$ ppm für die anderen CH_3 -Gruppen, ein 1-Protonen-Singulett bei $\delta = 4,12$ ppm und das 4-Protonen-Multipllett des Aromaten zwischen $\delta = 7,09 - 7,43$ ppm registriert.

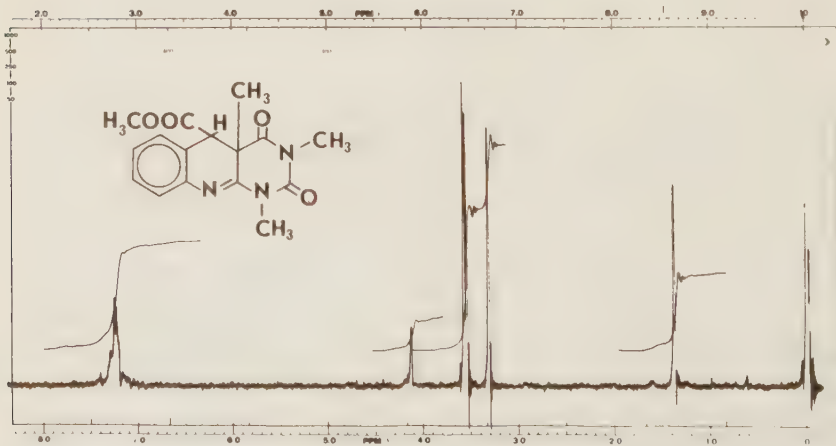


Abb.: 38 NMR-Spektrum von **77** gemessen in CDCl₃

Das NMR-Spektrum von **78** wies ebenfalls vier 3-Protonen-Singuletts bei δ 3,37 ppm, δ 3,4 ppm, δ 3,52 ppm und δ 3,68 ppm für die Methylgruppen auf. Das 1-Protonen-Singulett für das isolierte C(5) Proton erschien bei δ = 4,95 ppm und das 4-Protonen-Multipllett des Aromaten von δ = 7,04 - 7,47 ppm. Nach diesem Spektrum war eine eindeutige Aussage über die Struktur nicht möglich, obwohl für die chemische Verschiebung einer N(10)-Methylgruppe mit einem Wert um δ = 4 ppm zu rechnen war.

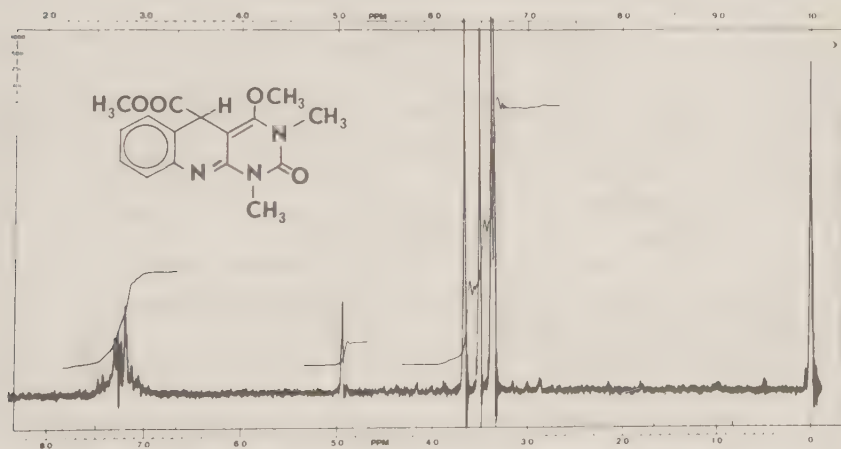


Abb.: 39 NMR-Spektrum von **78** gemessen in CDCl_3

Eine Bestätigung der Strukturen von **77** und **78** lieferten die IR-Spektren dieser Verbindungen, die in Tabelle IV mit den Daten der Ausgangsverbindungen verglichen werden. Tabelle IV stellt gleichzeitig eine Ergänzung zu Tabelle III (S. 90) dar und bestätigt die Struktur der anderen Verbindungen.

Tabelle IV IR-Spektren der Methylierungsprodukte **77** und **78** und der Ausgangsverbindungen. $[\text{cm}^{-1}]$

Verbindung Nr.	4-CO	2-CO	Ester CO	C-O-C*
74	1711 s	1670 s	1740 s	1060 m
75	1709 s	1692 s	1735 m	1070 m
77	1730 s	1675 s	1735 s	1090 m
78	-	1700 s	1745 s	1115 s
m = mittelstark s = stark } ausgeprägte Bande				
* Es werden nur jeweils die stärksten neu auftretenden Banden im Bereich um 1100 cm^{-1} aufgeführt.				

Für **77** bestätigt das Auseinanderrücken der Carbonyl-Banden die C(4a)-Alkylierung. Im IR-Spektrum von **78** fehlt das Signal für die Carbonylschwingung im kurzwelligeren Bereich, welches dem 4-ständigen CO zugeschrieben ist. Zusätzlich erscheint dazu bei 1115 cm^{-1} eine ausgeprägte neue Bande, die der neu gebildeten C-O-C-Bindung zugeschrieben wurde. Durch diese Vergleiche können auch die Strukturen **77** und **78** als gesichert gelten.

VII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Darstellung und Reaktionen verschiedener Pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-Derivate berichtet.

Aus 2-Nitrobenzaldehyd und Barbitursäuren entstehen durch Kondensation in saurer Lösung die 2-Nitrobenzyliden-barbitursäuren, welche sich durch katalytische Hydrierung in die 5-(2-Aminobenzyl)-barbitursäuren überführen lassen. Durch Cyclisierung bei Säurezusatz entstehen daraus Pyrimidodihydrochinoline, deren Struktur mit Hilfe spektroskopischer Methoden aufgeklärt werden konnte.

Bei der Umsetzung von 2-Nitrobenzylchlorid mit Dimethylbarbitursäure entstehen 5-(2-Nitrobenzyl)-1,3-dimethylbarbitursäure und 5,5-Di-(2-nitrobenzyl)-1,3-dimethylbarbitursäure, beide Produkte liefern bei der katalytischen Hydrierung die 5-(2-aminobenzyl)-1,3-dimethylbarbitursäure, die sich zum Pyrimidodihydrochinolin-Derivat cyclisieren läßt.

Durch Oxidation der Pyrimidodihydrochinolin-Derivate entstehen Pyrimidochinoline, deren Struktur durch ihre spektralen Daten und auf chemischem Weg festgelegt wurde. Durch Reduktion der Pyrimidochinoline lassen sich wieder Pyrimidodihydrochinoline erhalten.

Mit den Pyrimidodihydrochinolin-Derivaten wurden Alkylierungsreaktionen durchgeführt. Die Strukturen der Alkylierungsprodukte wurden mit Hilfe von UV-, IR-, NMR- und Massenspektren, durch unabhängige Synthese

und durch Vergleich mit analogen Dihydroflavin-Derivaten bewiesen.

10-Methylpyrimidochinolin wurde zum entsprechenden Pyrimidodihydrochinolin-Derivat hydriert und unter reduktiven Bedingungen methyliert. Die Struktur der Methylierungsprodukte wurde durch spektroskopische Methoden und Vergleich mit Flavin-Derivaten aufgeklärt.

Durch Umsetzung von Barbitursäure mit 1-Alkylisatinen und von 1,3-Dimethylbarbitursäure mit unsubstituiertem Isatin in methanolischer Salzsäure wurden 5-substituierte Pyrimidochinolin-Derivate erhalten, die durch Hydrierung in die entsprechenden Pyrimidodihydrochinolin-Derivate überführt werden konnten. Zur Stabilisierung der Dihydrostruktur wurden unter reduktiven Bedingungen Methylierungsreaktionen durchgeführt. Die Struktur der Alkylierungsprodukte konnte durch NMR-, IR- und Massenspektren geklärt werden.

PRAKTISCHER TEIL

I.: Inhaltsverzeichnis

	Seite
II. Allgemeine Angaben.....	107
III. Darstellung von Ausgangsverbindungen.....	108
IV. Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	109
V. Darstellung von Pyrimidodihydrochinolinen.....	111
1. 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure (9 b).....	111
2. 1,3-Dimethyl-5,5-di-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (14).....	111
3. 1,3-Dimethyl-5-(2-aminobenzyl)-barbitursäure (10 b).....	112
4. 5-(2-aminobenzyl)-barbitursäure (10 a).....	112
5. 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydro- chinolin (11 a).....	113
1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]- dihydrochinolin (11 b).....	113
VI. Reaktionen von Pyrimidodihydrochinolinen.....	114
1. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]- chinolin (17 b).....	114
2. 1,3,4a-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido- [4,5-b]-dihydrochinolin (20).....	115
3. 1,3-Dimethyl-4a-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyri- mido-[4,5-b]-dihydrochinolin (21).....	115
4. 1,3-Dimethyl-4a-allyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimi- do-[4,5-b]-dihydrochinolin (22).....	116

5.	1,3,4a-Triallyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido- [4,5-b]-dihydrochinolin (29 b).....	116
6.	1,3-Diallyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]- chinolin (36 b).....	117
7.	1,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]- chinolin (36 c).....	117
VII.	Synthese von C(4a)-substituierten Pyrimidodihydrochinolinen...	118
1.	1,3,5-Trimethyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (28).....	118
2.	1,3-Dimethyl-5-benzyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (26).	118
3.	1,3,4a-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido- [4,5-b]-dihydrochinolin (20).....	119
	1,3-Dimethyl-4a-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (21).....	119
VIII.	Reduktive Alkylierung des 2,4-Dioxo-10-methyl-2,3,4,10- tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolins.....	119
1.	2,4-Dioxo-3,10-dimethyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido- [4,5-b]-chinolin (46).....	119
2.	2-Methoxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydropyrimido-[4,5-b]- dihydrochinolin (40).....	120
3.	2,4-Dimethoxy-10-methylpyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (42)	120
IX.	Darstellung von N(10)-alkylierten Pyrimidodihydrochinolin- Derivaten aus N-substituierten Isatinen.....	121

1. 2,4-Dioxo-10-benzyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-	
chinolin-5-carbonsäuremethylester (54).....	121
2. 2,4-Dioxo-10-allyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-	
chinolin-5-carbonsäuremethylester (55).....	121
3. 2,4-Dioxo-3,10-dimethyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-	
[4,5-b]-chinolin-5-carbonsäuremethylester (65)	122
4. 1,3-Dimethyl-10-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyri-	
mido-[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylester (67) ..	122
5. 2,4-Dimethoxy-10-methylpyrimido-[4,5-b]-dihydro-	
chinolin-5-carbonsäuremethylester (69)	123
6. 2,4-Dimethoxy-10-propylpyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-	
5-carbonsäuremethylester (71)	123
X. Darstellung von 1,3-Dimethyl-pyrimido-[4,5-b]-dihydrochino-	
lin-5-carbonsäuremethylester.....	124
1. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-	
chinolin-5-carbonsäuremethylester (74).....	124
2. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-	
[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylester (75)	124
3. 1,3,4a-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-	
[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylester (77).....	125
4. 1,3-Dimethyl-2-oxo-4-methoxy-1,2,3-trihydropyrimido-	
[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylester (78).....	125
XI. Literaturverzeichnis.....	127

II. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Alle Schmelzpunkte wurden mit einem Linströmgerät bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren: Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit dem Zeiss-Photometer M 4 Q II in Methanol, soweit nicht anders angegeben.

IR-Spektren: Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer in Kaliumbromid aufgenommen.

NMR-Spektren: Bei der Aufnahme der NMR-Spektren wurde Tetramethylsilan als innerer Standard und das jeweils angegebene Lösungsmittel verwendet. Als Aufnahmegerät diente das Varian T 60- bzw. A 60 A-Gerät.

Massenspektren wurden mit einem CH 7 Massenspektrometer Varian Mat aufgenommen.

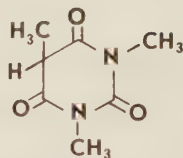
Analysen: Die Mikroanalysen wurden in der analytischen Abteilung des Instituts für PHarmazie der Freien Universität Berlin sowie bei der Fa. I. Beetz, Kronach ausgeführt.

Ausbeuten: Die Ausbeutenangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

III. Darstellung von Ausgangsverbindungen

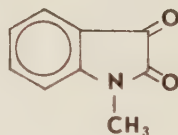
III.1. 1,3,5-Trimethylbarbitursäure

Die Darstellung erfolgte nach einer von COPE und Mitarb.⁵⁰⁾ beschriebenen Methode durch Umsetzung von Methylmalonsäureester mit N,N'-Dimethylharnstoff.



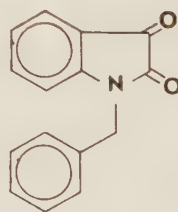
III.2. 1-Methylisatin

Aus Isatin und Dimethylsulfat in Kalilauge nach einer Vorschrift von BORSCHÉ und JACOBS.⁵¹⁾



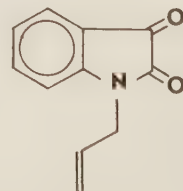
III.3. 1-Benzylisatin

Isatin wurde mit Benzylchlorid im Überschuß in Dimethylformamid unter Zusatz von Kaliumkarbonat durch Erwärmen auf ca. 60° zur Reaktion gebracht. Das überschüssige Kaliumkarbonat wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser umkristallisiert. (Fp.: 130°)



III.4. 1-Allylisatin

Aus Isatin und Allylbromid nach gleicher Vorschrift wie Benzylisatin. (Fp.: 68°)



IV. Allgemeine Arbeitsvorschriften

IV.1. Hydrierungen

Je nach Löslichkeit werden 0,01 - 0,05 Mol der Verbindungen in 200 - 400 ml Dioxan oder Dimethylformamid unter Zusatz von 10 % Palladium/Kohle, bezogen auf die Substanzeinwaage, unter Normaldruck bei ca. 55° hydriert. Nach beendigter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Methanol zur Kristallisation gebracht und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

IV.2. Alkylierungen

0,05 Mol der zu alkylierenden Verbindungen werden in 200 ml trockenem Dimethylformamid gelöst bzw. suspendiert und mit einem Überschuß von Kaliumkarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird das Alkylierungsmittel, als Dimethylformamid-Lösung oder als Gemisch im Verhältnis 1 : 1, zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter intensivem Rühren ca. 5 Stunden auf ungefähr 60° erwärmt. Danach wird filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

IV.3. Reduktive Methylierungen

0,01 - 0,05 Mol der Substanzen werden in Dimethylformamid gelöst und unter Zusatz von Kaliumkarbonat nach IV.1. hydriert. Nach beendeter Hydrierung wird zu dem Gemisch ein hoher Überschuß an Dimethylsulfat (das drei- bis vierfache der berechneten Menge) in Anteilen hinzugegropft. Nach ca. 24-stündiger Reaktion unter Wasserstoff wird überschüssiges Kaliumkarbonat und der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter möglichst schonenden Bedingungen eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und wie jeweils beschrieben weiterverarbeitet.

V. Darstellung von Pyrimidodihydrochinolinen

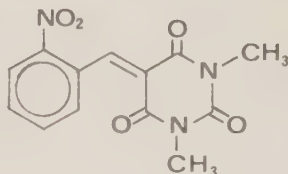
V.1. 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure 9b

weißgelbe Kristalle

Fp.: 152 - 153° (Methanol)

$C_{13}H_{11}N_3O_5$ (289,2)

Mol.Gew.: 289 (massensp.)



0,1 Mol (15,1 g) 2-Nitrobenzaldehyd werden mit 0,1 Mol (15,6 g) 1,3 Dimethylbarbitursäure in einer Mischung aus 100 ml Acetanhydrid und 200 ml Eisessig 3 Stunden rückfließend erhitzt. Die rot gefärbte Lösung wird im Vakuum eingeeengt und mit Methanol unter Kühlung zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 62 % d.Th.

Ber. % : C 53,99, H 3,83, N 14,53

Gef. % : C 54,40, H 4,16, N 14,82

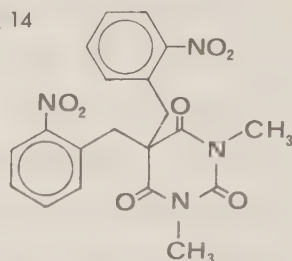
V.2. 1,3-Dimethyl-5,5-di-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure 14

leicht gelbe Kristalle

Fp.: 184° (Methanol)

$C_{20}H_{18}N_4O_7$ (426,4)

Mol.Gew.: 426 (massensp.)



1,3-Dimethylbarbitursäure wird mit 2-Nitrobenzylchlorid nach der angegebenen Methode alkyliert.

Ausbeute: 63 % d.Th.

Ber. % : C 56,36, H 4,25, N 13,14

Gef. % : C 56,61, H 4,26, N 13,26

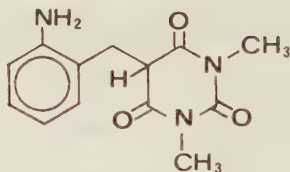
V.3. 1,3-Dimethyl-5-(2-aminobenzyl)-barbitursäure 10b

schwach gelbe Kristalle

Fp.: 213°

$C_{13}H_{15}N_3O_3$ (261,3)

Mol.Gew.: 261 (massensp.)



A: 0,1 Mol (26,1 g) 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure (9b)

werden nach der angegebenen Vorschrift in Dioxan hydriert. Das Reaktionsprodukt wird wegen seiner Neigung zur Cyclisierung nicht umkristallisiert.

B: 0,01 Mol (4,3 g) 1,3-Dimethyl-5,5-di-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (14)

werden wie nach A hydriert.

Ausbeute: A 80 % d.Th., B 55 % d.Th.

Ber. % : C 59,75, H 5,79, N 16,08

Gef. % : C 59,41, H 5,66, N 15,76

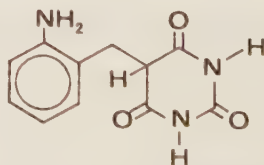
V.4. 5-(2-aminobenzyl)-barbitursäure 10a

schwach gelbe Kristalle

Fp.: über 350° Zers.

$C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233,2)

Mol.Gew.: 233 (massensp.)



0,01 Mol (2,6 g) 5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure (9a), hergestellt wie

9b, werden nach der angegebenen Vorschrift in Dimethylformamid hydriert.

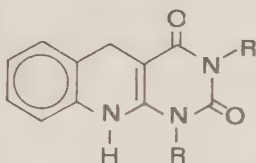
Das Reaktionsprodukt wurde nicht umkristallisiert.

Ausbeute: 86 % d.Th.

Ber. % : C 56,65, H 4,75, N 18,02

Gef. % : C 56,36, H 5,62, N 17,74

V.5. 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin 11a
und 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-di-
hydrochinolin 11b



Jeweils 0,05 Mol der Amine werden in 150 ml methanolischer Salzsäure rückfließend erhitzt. Zunächst tritt Lösung der Amine ein, nach kurzer Zeit scheiden sich die Cyclisierungsprodukte fein kristallin ab, und werden aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 90 % d.Th.

11a R = H

weiße Kristalle

Fp.: über 360° (Zers.)

Ber. % : C 61,36, H 4,19, N 19,53

$C_{11}H_9N_3O_2$ (215,2)

Gef. % : C 61,79, H 4,73, N 20,03

Mol.Gew.: 215 (massensp.)

11b R = CH₃

weiße Kristalle

Fp.: 291 - 293°

Ber. % : C 64,18, H 5,39, N 17,27

$C_{13}H_{13}N_3O_2$ (243,3)

Gef. % : C 64,63, H 5,51, N 17,00

Mol.Gew.: 243 (massensp.)

VI. Reaktionen von Pyrimidodihydrochinolinen

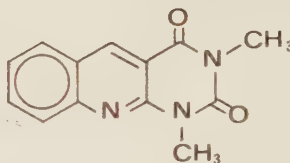
VI.1. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin 17b

weiße Nadeln

Fp.: 196 - 197° (Methanol)

$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241,2)

Mol.Gew.: 241 (massensp.)



A: 0,01 Mol (2,4 g) 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11b) werden mit 0.01 Mol (2,5 g) Chloranil in 150ml Dioxan am Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand mit verd. Kalilauge, Wasser und kaltem Methanol gewaschen.

B: 0,1 Mol (28,9 g) 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyliden)-barbitursäure werden nach einer modifizierten Methode von HAWORTH und LAPWORTH⁵²⁾ in 100 ml konzentrierter Salzsäure nach Zugabe von 0,33 Mol (75,2 g) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Natronlauge alkalisiert, der Niederschlag abgetrennt und der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: A 82 % d.Th., B 61 % d.Th.

Ber. % : C 64,72, H 4,60, N 17,42

Gef. % : C 64,54, H 4,73, N 17,30

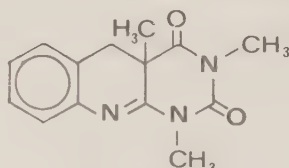
VI.2. 1,3,4a-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-di-
hydrochinolin 20

weiße Kristalle

Fp.: 144° (Methanol)

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,3)

Mol.Gew.: 257 (massensp.)



A: 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11b) wird nach der angegebenen Methode unter Stickstoff mit Methyljodid alkyliert.

B: 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11a) wird nach der angegebenen Methode mit Dimethylsulfat unter Stickstoff alkyliert.

Ausbeute: A 63 %, B 43 % d.Th.

Ber. % : C 65,36, H 5,87, N 16,33

Gef. % : C 65,49, H 5,62, N 16,53

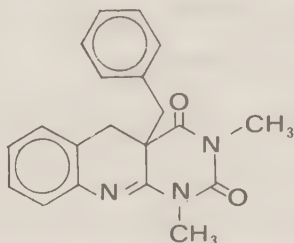
VI.3. 1,3-Dimethyl-4a-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-
dihydrochinolin 21

weiße Kristalle

Fp.: 147 - 149° (Methanol)

$C_{20}H_{19}N_3O_2$ (333,4)

Mol.Gew.: 333 (massensp.)



1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11b) wird nach der angegebenen Methode mit Benzylchlorid unter Stickstoff alkyliert.

Ausbeute: 69 % d.Th.

Ber. % : C 72,05, H 5,74, N 12,60

Gef. % : C 71,95, H 5,57, N 12,79

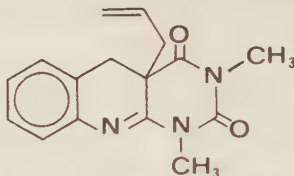
VI.4. 1,3-Dimethyl-4a-allyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-
dihydrochinolin 22

weiße Kristalle

Fp.: 90° (Methanol)

C₁₆H₁₇N₃O₂ (283,4)

Mol.Gew.: 283 (massensp.)



1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11b)

wird nach der angegebenen Methode unter Stickstoff alkyliert.

Ausbeute: 64 % d.Th.

Ber. % : C 67,81, H 6,05, N 14,82

Gef. % : C 68,00, H 5,89, N 14,82

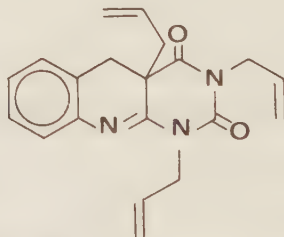
VI.5. 1,3,4a-Triallyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochi-
nolin 29b

weiße Kristalle

Fp.: 77 - 78° (Methanol)

C₂₀H₂₁N₃O₂ (335,4)

Mol.Gew.: 335 (massensp.)



2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11a) wird
 nach der angegebenen Methode unter Stickstoff mit Allylbromid alkyliert.

Der Rückstand nach dem Waschen mit Wasser wird durch fraktionierte
 Kristallisation aus Methanol aufgetrennt.

Ausbeute: 28 % d.Th.

Ber. % : C 71,64, H 6,31, N 12,53

Gef. % : C 72,00, H 6,18, N 12,33

VI.6. 1,3-Diallyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin 36b

weiße Kristalle

Fp.: 160° (Methanol)

$C_{17}H_{15}N_3O_2$ (293,3)

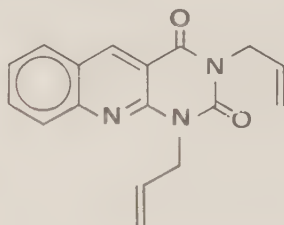
Mol.Gew.: 293 (massensp.)

Darstellung wie unter VI.5.

Ausbeute: 39 % d.Th.

Ber. % : C 69,61, H 5,16, N 14,33

Gef. % : C 69,70, H 5,03, N 14,29



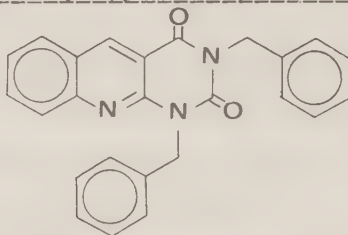
VI.7. 1,3-Dibenzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin 36c

weiße Kristalle

Fp.: 190 - 191° (Methanol)

$C_{25}H_{19}N_3O_2$ (393,5)

Mol.Gew.: 393 (massensp.)



2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin (11a) wird mit Benzylchlorid unter den angegebenen Bedingungen unter Stickstoff benzyliert.

Ausbeute: 56 % d.Th.

Ber. % : C 76,33, H 4,87, N 10,68

Gef. % : C 76,21, H 4,68, N 10,73

VII. Synthese von C(4a)-substituierten Pyrimidodihydro- chinolinen

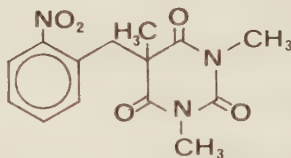
VII.1. 1,3,5-Trimethyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure 28

weiße Kristalle

Fp.: 107 - 108° (Methanol)

C₁₄H₁₅N₃O₅ (305,3)

Mol.Gew.: 305 (massensp.)



1,3,5-Trimethylbarbitursäure wird mit 2-Nitrobenzylchlorid nach der angegebenen Methode alkyliert.

Ausbeute: 78 % d.Th.

Ber. % : C 55,08, H 4,95, N 13,76

Gef. % : C 55,07, H 5,10, N 13,60

VII.2. 1,3-Dimethyl-5-benzyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure 26

leicht grüne Kristalle

Fp.: 104° (Methanol)

C₂₀H₁₉N₃O₅ (381,4)

Mol.Gew.: 381 (massensp.)



1,3-Dimethyl-5-benzylbarbitursäure wird mit 2-Nitrobenzylchlorid nach der angegebenen Methode alkyliert.

Ausbeute: 81 % d.Th.

Ber. % : C 62,99, H 5,02, N 11,02

Gef. % : C 62,91, H 4,90, N 10,96

VII.3. 1,3,4a-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin 20 und 1,3-Dimethyl-4a-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin 21

1,3,5-Trimethyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (28) und 1,3-Dimethyl-5-(2-nitrobenzyl)-barbitursäure (26) werden, wie unter VI.1.B beschrieben, mit Zinn(II)chlorid in Salzsäure reduktiv cyclisiert. Die Reaktionsprodukte werden aus Methanol umkristallisiert und entsprechen den unter VI.2. und VI.3. beschriebenen Verbindungen.

VIII. Reduktive Alkylierung des 2,4-Dioxo-10-methyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolins

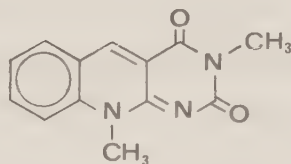
VIII.1. 2,4-Dioxo-3,10-dimethyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin 46

gelbe Nadeln

Fp.: 309 ° Zers.

$C_{13}H_{11}N_3O_2$ (241,3)

Mol.Gew.: 241 (massensp.)



2,4-Dioxo-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin (38), hergestellt nach der Methode von O'BRIEN und Mitarb.³⁷⁾, wird nach der angegebenen Vorschrift reduktiv methyliert. Der Rückstand wird nach dem Waschen mit Wasser 2-3 mal mit heißem Diisopropyläther extrahiert. Zurück bleibt ein gelbes Produkt, was aus Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 39 % d.Th.

Ber. % : C 64,72, H 4,60, N 17,42

Gef. % : C 65,04, H 4,90, N 17,59

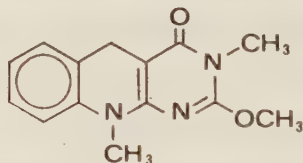
VIII.2. 2-Methoxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydropyrimido-[4,5-b]-dihydro-
chinolin 40

weißgelbe Nadeln

Fp.: 224 - 226°

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,3)

Mol.Gew.: 257 (massensp.)



Die Diisopropylätherauszüge von VIII.1. werden eingeeengt und mit Methanol unter Kühlung zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden mit einem kalten Gemisch aus Diisopropyläther und Methanol (1:1) gewaschen und aus Diisopropyläther/Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 25 % d.Th.

Ber. % : C 65,36, H 5,88, N 16,33

Gef. % : C 65,30, H 5,84, N 16,02

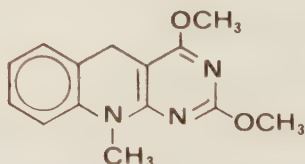
VIII.3. 2,4-Dimethoxy-10-methyl-pyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin 42

weiße Kristalle

Fp.: 92°

$C_{14}H_{15}N_3O_2$ (257,3)

Mol.Gew.: 257 (massensp.)



Die Waschflüssigkeit und das Filtrat von VIII.2. werden eingeeengt und mit wenig kaltem Methanol zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 11 % d.Th.

Ber. % : C 65,36, H 5,88, N 16,33

Gef. % : C 65,03, H 5,79, N 16,24

IX. Darstellung von N(10)-alkylierten Pyrimidodihydro-
chinolin-Derivaten aus N-substituierten Isatinen

IX.1. 2,4-Dioxo-10-benzyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-

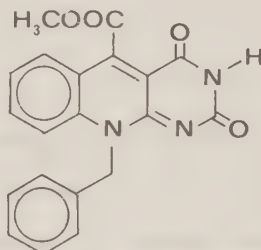
5-carbonsäuremethylester 54

gelbe Kristalle

Fp.: 275° Zers. (Eisessig)

$C_{20}H_{15}N_3O_4$ (361,4)

Mol.Gew.: 361 (massensp.)



0,01 Mol (2,4 g) 1-Benzylisatin und 0,02 Mol (2,5 g) Barbitursäure werden in 150 ml Methanol unter Einleiten von HCl ca. 5 Stunden rückfließend zum Sieden erhitzt. Das Filtrat wird eingengt und der gelbe Rückstand mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen.

Ausbeute: 66 % d.Th.

Ber. % : C 66,48, H 4,18, N 11,63

Gef. % : C 66,27, H 4,13, N 11,57

IX.2. 2,4-Dioxo-10-allyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-

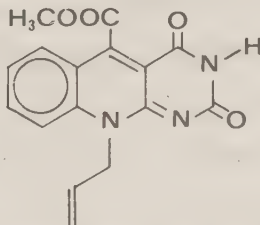
5-carbonsäuremethylester 55

gelbe Kristalle

Fp.: 255° Zers. (Eisessig)

$C_{16}H_{13}N_3O_4$ (311,3)

Mol.Gew.: 311 (massensp.)



Darstellung aus 1-Allylisatin und Barbitursäure analog zu IX.1.

Ausbeute: 58 % d.Th.

Ber. % : C 61,73, H 4,21, N 13,50

Gef. % : C 61,48, H 4,30, N 13,43

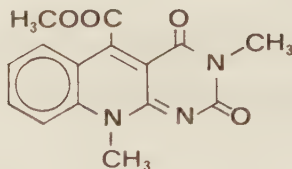
IX.3. 2,4-Dioxo-3,10-dimethyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-
chinolin-5-carbonsäuremethylester 65

gelbe Kristalle

Fp.: 271° Zers. (Eisessig)

$C_{15}H_{13}N_3O_4$ (299,3)

Mol.Gew.: 299 (massensp.)



2,4-Dioxo-10-methyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-5-carbon-
 säuremethylester (49 b), dargestellt wie unter IX.1.beschrieben, wird nach
 der angegebenen Methode mit Dimethylsulfat alkyliert.

Ausbeute: 54 % d.Th.

Ber. % : C 60,02, H 4,38, N 14,04

Gef. % : C 60,24, H 4,76, N 14,05

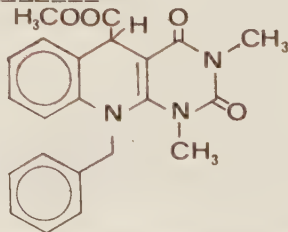
IX.4. 1,3-Dimethyl-10-benzyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-
[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylester 67

weiße Kristalle

Fp.: 187 - 189° (Methanol)

$C_{22}H_{21}N_3O_4$ (391,4)

Mol.Gew.: 391 (massensp.)



2,4-Dioxo-10-benzyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]chinolin-5-carbon-
 säuremethylester wird nach IV.3. reaktiv methyliert. Der Rückstand wird
 zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 49 % d.Th.

Ber. % : C 67,51, H 5,41, N 10,74

Gef. % : C 67,39, H 5,29, N 10,98

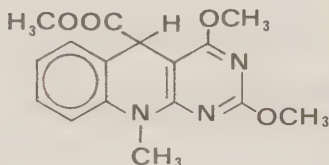
IX.5. 2,4-Dimethoxy-10-methylpyrimido-[4,5-b]-dihydrochinolin-5-carbon-
säuremethylester 69

weiße Kristalle

Fp.: 175 - 176° (Methanol)

$C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315,3)

Mol.Gew.: 315 (massensp.)



2,4-Dioxo-10-methyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-5-carbon-
 säuremethylester wird nach der angegebenen Vorschrift reduktiv methyliert.

Ausbeute: 56 % d.Th.

Ber. % : C 60,94, H 5,44, N 13,33

Gef. % : C 60,59, H 5,68, N 13,28

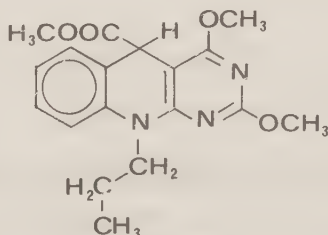
IX.6. 2,4-Dimethoxy-10-propylpyrimido-[4,5-b]dihydrochinolin-5-carbon-
säuremethylester 71

weiße Kristalle

Fp.: 177° (Methanol)

$C_{18}H_{21}N_3O_4$ (343,4)

Mol.Gew.: 343 (massensp.)



2,4-Dioxo-10-allyl-2,3,4,10-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-5-carbon-
 säuremethylester (55) wird nach IV.3. reduktiv methyliert.

Ausbeute: 48 % d.Th.

Ber. % : C 62,96, H 6,16, N 12,24

Gef. % : C 62,85, H 5,96, N 12,24

X. Darstellung von 1,3-Dimethyl-pyrimido-[4,5-b]-
dihydrochinolin-5-carbonsäuremethylestern

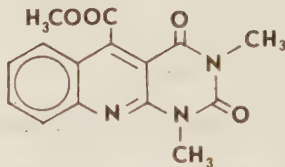
X.1. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-
5-carbonsäuremethylester 74

weiße Nadeln

Fp.: 223° (Methanol)

$C_{15}H_{13}N_3O_4$ (299,3)

Mol.Gew.: 299 (massensp.)



0,1 Mol Isatin (14,7 g) werden mit 0,1 Mol (15,4 g) 1,3-Dimethyl-barbitursäure in 500 ml Methanol unter Einleiten von HCl 3 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird eingengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 89 % d.Th.

Ber. % : C 60,20, H 4,38, N 14,04

Gef. % : C 60,33, H 4,46, N 13,92

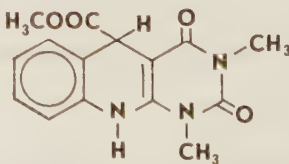
X.2. 1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydro-
chinolin-5-carbonsäuremethylester 75

weiße Nadeln

Fp.: 265 -267°

$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (301,3)

Mol.Gew.: 301 (massensp.)



1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-5-carbon-

säuremethylester (74) wird nach IV.1. in Dioxan hydriert.

Ausbeute: 85 % d.Th.

Ber. % : C 59,80, H 5,02, N 13,95

Gef. % : C 60,00, H 4,92, N 14,21

X.3. 1,3,4a-Trimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-dihydro-
chinolin-5-carbonsäuremethylester 77

weiße Kristalle

Fp.: 187 - 188° (Methanol)

$C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315,3)

Mol.Gew.: 315 (massensp.)

1,3-Dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-[4,5-b]-chinolin-5-carbon-
säuremethylester (74) wird nach IV.3. reduktiv methyliert. Das Reaktions-
produkt wird durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt.

Ausbeute: 54 % d.Th.

Ber. % : C 60,94, H 5,44, N 13,33

Gef. % : C 61,06, H 5,15, N 13,37

X.4. 1,3-Dimethyl-2-oxo-4-methoxy-1,2,3-trihydropyrimido-[4,5-b]-dihydro-
chinolin-5-carbonsäuremethylester 78

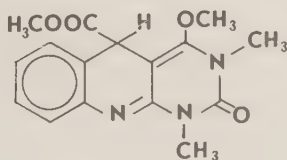
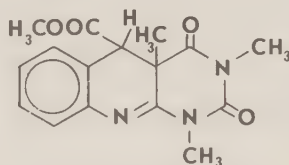
weiße Blättchen

Fp.: 182° (Methanol)

$C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315,3)

Mol.Gew.: 315 (massensp.)

Darstellung analog zu X.3.



Ausbeute: 31 % d.Th.

Ber. % : C 60,94, H 5,44, N 13,33

Gef. % : C 60,86, H 5,47, N 13,02

X. Literaturverzeichnis

- 1) G.A.Emerson u. M.Tishler, Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 55, 184 (1944)
- 2) F.W.Holly, E.W.Peel, R.Mozingo u. K.Folkers,
J.Amer.chem.Soc. 72, 5416 (1950)
- 3) H.V.Aposhian u. J.P.Lambooy,
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 78, 197 (1951)
- 4) L.S.Dietrich u. D.M.Shapiro, Cancer Res. 13, 699 (1953)
- 5) G.L.Woodside u. D.E.Kelton, Cancer Res. 15, 390 (1955)
- 6) R.D.Faulkner u. J.P.Lambooy, J.med.Chem. 9, 495 (1966)
- 7) Y.S.Kim, M.M.Aposhian u. J.P.Lambooy,
Cancer Res. 26, 1344 (1966)
- 8) A.S.Mulay u. R.W.O'Gara, J.Natl.Cancer Inst. 40, 731 (1968)
- 9) H.Fenner, Arzneimittel-Forsch. 20, 1815 (1970)
- 10) H.Fenner, Tetrahedron Letters (London) 1970, 617
- 11) H.Fenner, H.H.Rößler, S.Ghisla u. P.Hemmerich (in Vorbereitung)
- 12) P.S.Song, T.A.Moore u. W.E.Kurtin, Z.Naturf. 27, 1011 (1972)
- 13) M.J.Gibian, D.Lauriston, C.Kelly, B.Borge u. K.Kupecz,
Z.Naturf. 27, 1016 (1972)
- 14) A.de Kok u. C.F.A.H.Peters, Z.Naturf. 27, 1021 (1972)
- 15) F.Müller, Z.Naturf. 27, 1023 (1972)
- 16) J.Koziol, Z.Naturf. 27, 1027 (1972)
- 17) G.Schöllnhammer u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1030 (1972)
- 18) W.R.Knappe u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1032 (1972)

- 19) W.Haas u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1035 (1972)
- 20) G.Blankenhorn, S.Ghisla u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1038 (1972)
- 21) M.Schumann Jorns u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1040 (1972)
- 22) G.Scola-Nagelschneider u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1044 (1972)
- 23) J.Lauterwein, P.Hemmerich u. J.M.Lhoste, Z.Naturf. 27, 1047 (1972)
- 24) E.A.Zeller, B.Gärtner u. P.Hemmerich, Z.Naturf. 27, 1050 (1972)
- 25) H.Fenner u. P.Michaelis, Arch.Pharm. 305, 751 (1972)
- 26) M.Brüstlein u. T.C.Bruice, J.Amer.chem.Soc. 94, 6548 (1972)
- 27) H.Fenner, P.Michaelis, S.Ghisla u. P.Hemmerich, (in Vorbereitung)
- 28) M.Conrad u. H.Reinbach, Chem.Ber. 34, 1339 (1901)
- 29) J.Tröger u. S.Gero, J.prakt.Chem. 113, 293 (1926)
- 30) J.Tröger u. C.Cohaus, J.prakt.Chem. 117, 97 (1927)
- 31) H.King u. J.Wright, Proc.Roy.Soc. (London) 135B, 271 (1948)
- 32) F.E.King u. T.J.King, J.chem.Soc. (London) 1947, 726
- 33) F.E.King, T.J.King u. G.B.Thompson J.chem.Soc. (London) 1948, 552
- 34) E.C.Taylor u. N.W.Kalenda, J.Amer.chem.Soc. 80, 1977 (1948)
- 35) J.L.Everett, J.J.Roberts u. W.C.J.Ross,
J.chem.Soc. (London) 1953, 2386
- 36) D.E.O'Brien, L.T.Weinstock u. C.C.Cheng, Chem.Ind. 1967, 2044
- 37) D.E.O'Brien, L.T.Weinstock u. C.C.Cheng,
J.Heterocycl.Chem. 7, 100 (1970)

- 38) J.Harley-Mason, T.P.Toube u. D.H.Williams,
J.chem.Soc. (London) B1966, 396
- 39) S.C.Pakrashi, J.Bhattacharyya, L.F.Johnson u. H.Budzikiewicz,
Tetrahedron 19, 1011 (1963)
- 40) J.M.Rice, G.O.Dudek u. M.Barber, J.Amer.chem.Soc. 87, 4569 (1965)
- 41) T.Nishiwaki, Tetrahedron 22, 3117 (1966)
- 42) R.W.Reiser, Organic Mass Spectrometry 2, 467 (1969)
- 43) P.Brown, C.L.Hornbeck u. J.R.Cronin,
Organic Mass Spektrometry 6, 1383 (1972)
- 44) T.Kappe u. E.Ziegler, Synthesis 1969, 74
- 45) C.R.Jefcoate, S.Ghisla u. P.Hemmerich J.chem.Soc. 1971, 1689
- 46) Dissertation H.H.Rößler, Fachbereich Pharmazie
Freie Universität Berlin (in Vorbereitung)
- 47) P.Hemmerich, B.Prijs u. H.Erlenmeyer, Helv.chim.Acta 43, 372 (1960)
- 48) M.G.Kolor u. D.J.Riczo, Organic Mass Spectrometry 5, 959 (1971)
- 49) H.Budzikiewicz, C.Djerassi u. D.H.Williams
Mass Spectrometry of organic compounds
Holden-Day, San Francisco (S. 243 - 245)
- 50) A.C.Cope, D.Heyl, D.Pech, C.Eide u. A.Arroyo,
J.Amer.chem.Soc. 63, 356 (1941)
- 51) W.Borsche u. W.Jacobs, Ber. 47, 361 (1914)
- 52) R.D.Haworth u. A.Lapworth, J.chem.Soc. 123, 2987 (1923)

Lebenslauf

Am 24. Mai 1943 wurde ich als zweites Kind des Revierförsters Martin Michaelis und seiner Ehefrau Gerda geb. Stelling in Lübben geboren.

Von 1949 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Treppendorf und die Grundschule in Berlin. Anschließend wechselte ich auf die Freiherr-vom-Stein-Schule in Berlin 20, wo ich am 9. März 1962 die Reifeprüfung bestand.

Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Reichs-Apotheke in Berlin 19 legte ich im März 1964 die Pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1966 begann ich das Pharmaziestudium an der Freien Universität Berlin, welches ich mit der Pharmazeutischen Prüfung am 17. Oktober 1969 abschloß.

Am 15. November 1969 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof.Dr. H.Fenner mit der vorliegenden Dissertation und bin seitdem wissenschaftlicher Assistent an der Freien Universität Berlin.

Am 4. September 1970 heiratete ich Jutta Döring.

Die Approbation als Apotheker erhielt ich im Februar 1972.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Eiden, Fenner, Frömming, Hänsel, Jahr, Manecke, Möhrle, Rehse und Schenck.

